

Aus der Augenklinik und Poliklinik
der Ludwig-Maximilians-Universität
Direktor: Prof. Dr. A. Kampik

**Vergleich von intravitrealem Dexamethason-
Implantat mit intravitrealem Ranibizumab zur
Behandlung des Makulaödems bei retinalen venösen
Gefäßverschlüssen**

Dissertation

**zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München**

vorgelegt von

Ailin Hadjigoli

**aus
Teheran**

2014

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:

Prof. Dr. med. Christos Haritoglou

Mitberichterstatter:

Prof. Dr. med. Thomas Berninger

Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:

Priv.-Doz. Dr. med. Wolfgang Mayer

Dekan:

Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung:

23.10.2014

- Für meine Eltern -

Inhaltsverzeichnis

- 1 Abkürzungen
- 2 Einleitung
 - 2.1 Einteilung
 - 2.2 Pathophysiologie
 - 2.3 Risikofaktoren
 - 2.4 Symptomatik
 - 2.5 Spontanverlauf
 - 2.6 Makulaödem
 - 2.7 Diagnostik
 - 2.8 Management
 - 2.8.1 Antikoagulation und Hämodilution
 - 2.8.2 Ophthalmologisches Management
 - 2.9 Prävention
- 3 Zielsetzung
- 4 Material und Methoden
 - 4.1 Studiendesign und demographische Daten
 - 4.2 Optische Kohärenztomographie (OCT)
 - 4.3 Fluoreszenzangiographie
 - 4.4 Optomap Weitwinkel-Fundusfotografie
 - 4.5 Intravitreale Injektion
 - 4.5.1 Ozurdex
 - 4.5.2 Lucentis
 - 4.6 Statistik

5 Ergebnisse

5.1 Effektivität

5.1.1 Sehschärfenentwicklung

5.1.2 Rezidive und Zahl der Behandlungen

5.1.3 Zentrale Netzhautdicke

5.1.4 Fluoreszenzangiographie

5.2 Kataraktprogression

5.3 Sicherheit

6 Diskussion

7 Zusammenfassung deutsch

8 Zusammenfassung englisch

9 Literaturverzeichnis

10 Danksagung

11 Eidesstattliche Versicherung

1 Abkürzungen

RVV	Retinaler venöser Gefäßverschluss
ZVV	Zentralvenenverschluss
VAV	Venenastverschluss
BKSS	Bestkorrigierte Sehschärfe (Visus)
FA	Fluoreszenzangiographie
OCT	Optische Kohärenztomographie
IVOM	Intravitreale operative Medikamentenapplikation
IOD	Intraokulardruck
ETDRS	„Early Treatment Diabetic Retinopathy Study“

2 Einleitung

Die erste Beschreibung eines Zentralvenenverschlusses (ZVV) geht auf Richard Liebreich 1855 zurück, die Deutung als zentrale Venenthrombose der Netzhaut auf Julius von Michel 1878. (1)

Retinale Venenverschlüsse (RVV) sind die häufigsten primären vaskulären Erkrankungen der Retina und eine der Hauptursachen für eine plötzliche Sehinderung oder sogar Erblindung in den westlichen Industrieländern. Ein Venenastverschluss (VAV) tritt ca. 5 x so häufig auf wie ein zentraler Venenverschluss (ZVV). (2, 3) Die Inzidenz der RVV wird zurzeit bei 0,7% für die Altersgruppe der 49- bis 60-Jährigen und bei 4,6% für die Altersgruppe der über 80-Jährigen angegeben. Dabei verhält sich die Geschlechtsverteilung ähnlich. Es wird aktuell geschätzt, dass pro eine Million Einwohner circa 500 neue RVV-Fälle auftreten, davon entfallen 420 auf VAV und 80 auf ZVV (4).

2.1 Einteilung

RVV werden nach ihrer Lokalisation eingeteilt in:

- ZVV, wenn das gesamte retinale venöse System betroffen ist und der erhöhte Abflusswiderstand auf Höhe der Lamina cribrosa (Siebplatte) liegt (Abb.1A), die den Abschluss zur Schädelhöhle bildet. (5)

- Hemizentraler ZVV, wenn entweder die gesamte obere oder untere Augenhintergrund-Hemisphäre betroffen ist; meistens aufgrund angeborener anatomischer Veränderungen der beiden Stämme der intraneuralen Zentralvene (Abb. 1B). (6, 7)
- VAV, wenn die Venenstauung nur einen Venenast bzw. -äste des retinalen venösen Systems betrifft. Dies kann auf eine kleine arteriovenöse Kreuzung begrenzt sein oder einen gesamten Quadranten des Augenhintergrunds betreffen, vor allem wenn der Verschluss auf Höhe des Sehnervenkopfes (Papille) auftritt. VAV treten häufiger an der temporalen und oberen Netzhauthälfte auf (Abb. 1C).



Abb. 1A-C: Darstellung der verschiedenen RVV-Entitäten (Quelle: A. Joussen, Retinale Gefäßerkrankungen, Springer 2012)

Beim ZVV differenziert man außerdem zwischen einem perfundierten nicht-ischämischen Verschluss und einem nicht-perfundierten ischämischen Verschluss. Eine Unterscheidung ist nach Kenntnis des klinischen Bildes und des

Angiographiefundes möglich:

- Nicht-ischämischer ZVV (Abb. 2A):

Hier liegt oft ein geringerer Visusverlust als bei der ischämischen Form vor. Funduskopisch sind eine geringe venöse Dilatation und eine Tortuositas vasorum (Gefäßschlängelung) sichtbar. Es zeigen sich Blutungen in sämtlichen Quadranten, ein Papillenödem ist eher selten. Angiographisch steht eine diffuse Leckage aus den venösen retinalen Gefäßen im Vordergrund sowie eine verlängerte retinale Zirkulationszeit. Es finden sich keine substantiellen Kapillarverschlüsse. (1)

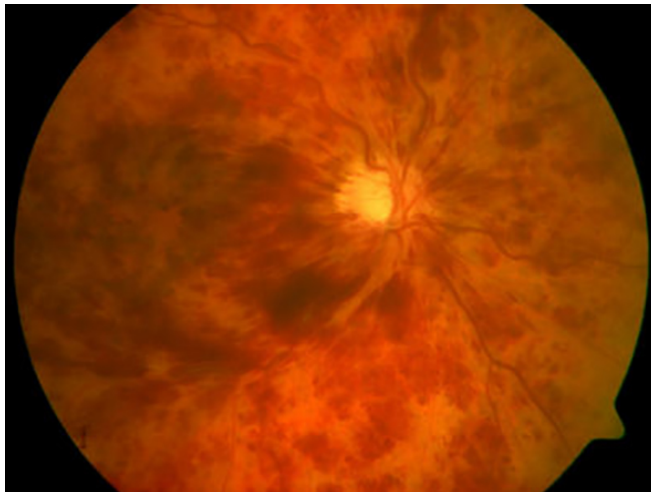


Abb. 2A: Nicht-ischämischer ZVV (Quelle: A. Joussen, Retinale Gefäßerkrankungen, Springer 2012)

- Ischämischer ZVV (Abb. 2B):

Funduskopisch zeigen sich in allen Quadranten eine ausgeprägte venöse Dilatation und dichte Hämorrhagien. Häufig wird dieses Bild von einem zystoiden Makulaödem und einem kräftigen Papillenödem begleitet. In der Fluoreszenzangiographie ist die ischämische Form durch das Vorliegen von ausgedehnten avaskulären Zonen definiert, deren Ausdehnung mindestens 10 Papillenflächen betragen muss, andernfalls liegt eine nicht-ischämische Form vor. Klinisch finden sich in diesen Bereichen meist Nervenfaserninfarktareale (sogenannte „Cotton wool spots“). (1) Die Ursache der „Cotton wool spots“ sind Kapillarverschlüsse der Netzhaut mit ischämischem Axoplasmastau. Bei einer ausgedehnten Ischämie können Gefäßneubildungen sowohl am hinteren als auch am vorderen Augenabschnitt auftreten. (19)

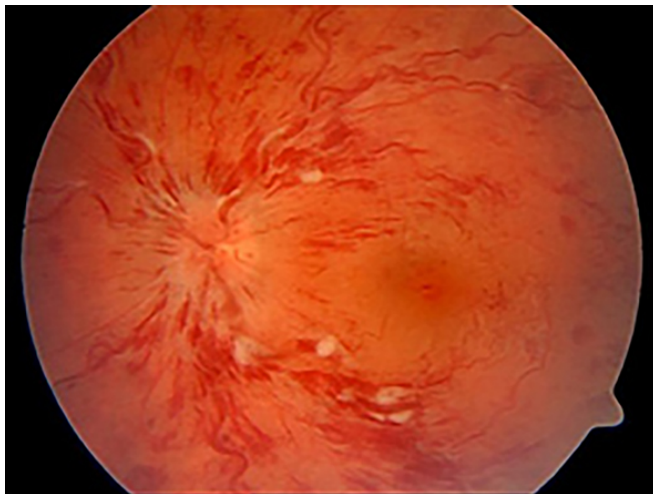


Abb. 2B: Ischämischer ZVV (Quelle: A. Joussen, Retinale Gefäßerkrankungen, Springer 2012)

2.2 Pathophysiologie

Die Ätiologie der retinalen Venenverschlüsse ist noch nicht vollständig geklärt. RVV treten aufgrund retinaler vaskulärer Störungen bedingt durch Kongestion und Dilatation von retinalen Venen auf. Es wird eine externe Kompression der Gefäßwand postuliert, bei den ZVV auf Ebene der Lamina cribrosa, bei den VAV auf Ebene der arteriovenösen Kreuzung im Bereich der Netzhaut. Zusätzlich sind auch andere Faktoren, wie zum Beispiel eine partielle oder vollständige Obstruktion durch Thrombenbildung, an der Pathogenese beteiligt. (6, 7)

Bei einem RVV beeinflussen atherosklerotische Veränderungen der arteriellen Gefäßwand den Blutfluss in der sehr eng benachbarten Vene. In fast allen Fällen liegt die retinale Arterie anterior der Vene und kann so deren Kompression bewirken. Der Virchow-Trias folgend führt dies zu einer gestörten Flussbewegung in der Vene, die eine Endothelschädigung der Gefäßwand mit Thrombenbildung verursachen und dadurch einen Venenverschluss begünstigen kann. (2, 8)

Daneben spielen auch degenerative und entzündliche Veränderungen der Gefäßwand sowie hämodynamische Faktoren wie Hypotonie eine Rolle. (9, 10)

Die gemeinsame Endstrecke dieser Veränderungen ist die Stagnation des venösen Blutflusses, die zu der Bildung eines Thrombus führt. (6)

2.3 Risikofaktoren

In der Entwicklung eines RVV spielen okuläre Erkrankungen die Hauptrolle. Hierzu gehören arteriovenöse Malformationen, Sehnervenerkrankungen, arteriovenöse

Fisteln im Sinus cavernosus und durch Drusenpapillen (Kalkablagerungen im Bereich des Sehnervenkopfes) bedingte Verengung der Zentralgefäße. Aus ophthalmologischer Sicht ist vor allem das Glaukom und hier insbesondere das Offenwinkelglaukom ein bedeutender Risikofaktor. Der erhöhte Augeninnendruck führt zu einer verstärkten Kompression der retinalen Venen mit folgender Stase des Blutflusses. Bei Glaukompatienten ist daher das Risiko an einem ZVV zu erkranken um das 5-7fache erhöht. (11, 12)

An systemischen Risikofaktoren sind vor allem kardiovaskuläre und hypertensive Erkrankungen sowie Hyperlipidämie, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus und die Thrombophilie zu nennen. (13)

90% aller Patienten mit RVV liegen in der Altersgruppe der über 50-Jährigen und haben häufig einen oder mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren. Die Arbeitsgruppe um Di Capua et al führt dabei in ihrer Studie den erhöhten Blutdruck in dieser Altersgruppe als häufigsten Risikofaktor auf, da er hier bei 64% der Patienten mit RVV festgestellt wurde. (14) Ein frisch diagnostizierter oder nicht kontrollierter Bluthochdruck liegt vor allem bei Patienten mit VAV vor.

Neben dem Bluthochdruck ist der Diabetes mellitus ein weiterer, wesentlicher systemischer Risikofaktor. Dieser fördert vor allem eine ischämische Mikroangiopathie und ist vorwiegend mit dem ZVV assoziiert. (15)

Bei den unter 50-Jährigen ist die Hyperlipidämie bzw. Hypercholesterinämie ein bedeutender Risikofaktor. In einer Studie der Eye Disease Case-Control Study Group wiesen 71,4% der unter 50-Jährigen mit RVV diese Risikofaktoren auf. (11, 12)

Zudem spielen ein erhöhter Body Mass Index, das Rauchen sowie das Vorliegen einer Thrombophilie (Faktor-V-Leiden) eine nicht unbedeutende Rolle (3), obgleich deren sicherer Nachweis bei der RVV-Genese bis dato nicht bestätigt werden

konnte. Dies gilt auch für den Einfluss von Anti-Cardiolipin-Antikörpern. (3, 7, 8)

Bei den jüngeren Patienten zeigen orale Kontrazeptiva und Papillenvaskulitiden eine Assoziation mit RVV. (16)

Insgesamt ist ein Screening aller Patienten nach vorliegenden Risikofaktoren entscheidend für den weiteren Verlauf.

2.4 Symptomatik

Die Symptomatik unterscheidet sich bei den zwei Hauptformen des venösen Verschlusses (VAV und ZVV) zum Teil erheblich. Beim ZVV erfährt der Patient einen moderaten bis ausgeprägten unilateralen Visusverlust auf Werte von 0,5 – 0,1 Dezimal. Die Prodromalsymptomatik besteht oft aus vorübergehenden Episoden von Verschwommensehen. Dieser Visusverlust wird von Patienten oft nicht bemerkt, da er in der Regel schmerzlos und einseitig verläuft, sodass diese teilweise bereits mit Komplikationen wie einem Neovaskularisationsglaukom oder einer Glaskörperblutung vorstellig werden.

Beim VAV hängt das Ausmaß des Visusverlustes hauptsächlich von der Beteiligung der Makula ab. Funduskopisch finden sich intraretinale Blutungen und dilatierte venöse Gefäßanteile im Versorgungsbereich der okkludierten Vene. In zwei Dritteln der Fälle ist der obere temporale Quadrant des Fundus betroffen, da hier eine größere Zahl an arteriovenösen Kreuzungsstellen vorhanden ist. Es sind aber auch Verschlüsse der oberen und unteren Venenstämme mit hemisphärischer Beteiligung möglich.

2.5 Spontanverlauf

Der Spontanverlauf beim ZVV kann von vollständiger Erholung bis zu schmerzhafter Erblindung nach Auftreten eines Neovaskularisationsglaukoms reichen. Eine Verschlechterung der Situation (Durchblutung, Ischämie, Ödembildung) über die ersten Wochen und Monate ist bei 30-50% aller Augen mit ZVV zu beobachten.

Die vorliegende Ausgangssehstärke kann eine Prognose über den natürlichen Verlauf geben. Bei den ZVV hat eine Ausgangssehstärke von 0,5 oder mehr eine bessere Prognose. Die CVOS („Central vein occlusion study“) zeigte eine deutliche Abhängigkeit der Visusprognose von der initialen Sehstärke: 65% der Augen mit einer Sehstärke $\geq 0,5$ hielten bis zum Ende der einjährigen Studie den Visus in diesem Bereich. In der Gruppe mit Ausgangsvisus zwischen 0,1 und 0,4 variierten die Ergebnisse stärker: 44% blieben im Bereich des Ausgangsvisus, 37% lagen bei $> 0,1$ und nur 19% erreichten am Ende der Studie einen Visus $\geq 0,5$. (17)

Insgesamt ist die Prognose bei den VAV besser als bei den ZVV, obwohl ein signifikanter Visusgewinn bei den VAV über 0,5 eher selten ist. Die „Branch Vein Occlusion Study“ berichtete, dass 50% der unbehandelten Fälle mit VAV eine Sehstärke von 0,5 erreichten und bei 25% der Visus im Verlauf schlechter als 0,1 war. (18)

Zusätzlich spielt für den Visusverlauf der Grad der Ischämie, insbesondere beim ZVV, eine nicht untergeordnete Rolle.

Ein progredienter Visusverlust entsteht vor allem bei einer intensiven makulären Ischämie durch Ausfall des perifovealen Kapillarnetzes und der Bildung eines zystoiden Makulaödems sowie harten Exsudaten. Bei chronischem Verlauf kann eine intensive subretinale Fibrose (Narbenbildung) entstehen. Nicht selten wird die Bildung von epiretinalen Gliosen (Membranen), teilweise mit lokalisierter Traktion,

beobachtet. (1)

Wenn unabhängig von der Verschlussart retinale Ischämiezonen größer als 5 Papillenflächen vorliegen, so führt dies bei einem Drittel aller betroffenen Augen zur Bildung von retinalen Neovaskularisationen (Gefäßneubildungen), die wiederum Glaskörperblutungen auslösen können. Eine Rubeosis iridis (Gefäßneubildungen an der Iris) liegt in etwa 1% der betroffenen Augen vor.

2.6 Makulaödem

Bei beiden Verschlusstypen ist das Makulaödem diejenige Komplikation, die die größte funktionelle Einbuße verursacht (Abb. 3). Nicht selten chronifiziert das Makulaödem und grenzt sich zystisch ab.

Die Pathogenese des Makulaödems bei den RVV ist nicht vollständig geklärt. Allerdings sind einige auslösende Faktoren wie die Wirkung von hydrostatischen Kräften, ein erhöhter venöser Druck, die Anwesenheit von Zytokinen (z.B. Prostaglandine und Interleukin-6), eine Fehlregulation der endothelialen Tight-Junction-Proteine und/oder eine erhöhte Expression von vaskulärem endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF) identifiziert worden. (20-22)

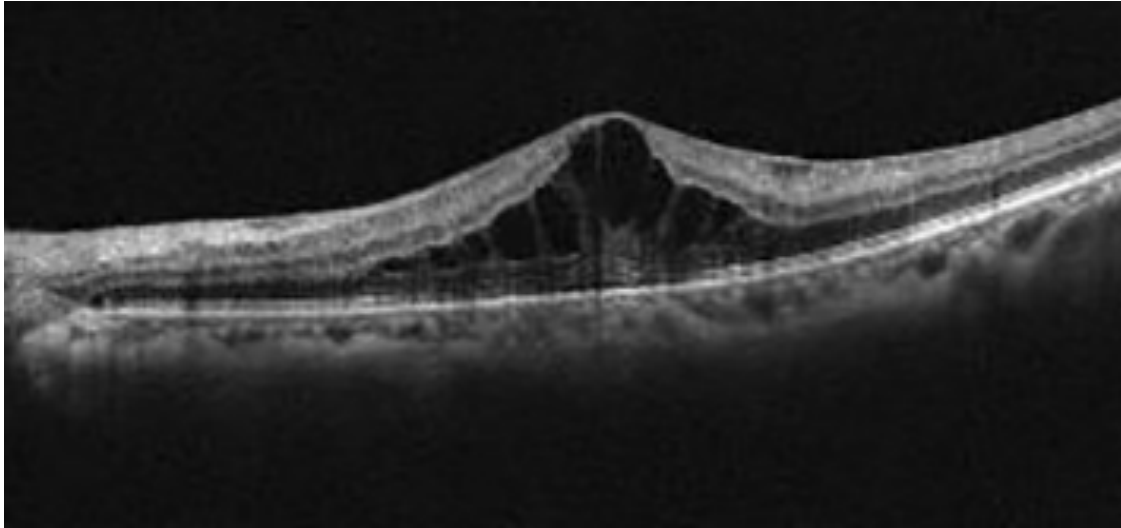


Abb. 3: Darstellung eines Makulaödems mit beginnender zystischer Abgrenzung bei ZVV in der optischen Kohärenztomographie (Quelle: A. Joussen, Retinale Gefäßerkrankungen, Springer 2012).

Es wurden bisher folgende pharmakologische Therapien für die Behandlung des Makulaödems bei RVV zugelassen: der VEGF-Inhibitor Ranibizumab der Firma Novartis mit dem Namen Lucentis® sowie ein Steroidimplantat der Firma Allergan mit dem Handelsnamen Ozurdex® für beide Verschlussarten. (23-25) Ein neuer VEGF-Inhibitor, Aflibercept, der Firma Bayer mit dem Namen Eylea® wurde derzeit nur für den ZVV zugelassen. (26)

Bevacizumab, ein weiterer VEGF-Inhibitor der Firma Roche mit dem Handelsnamen Avastin®, wird als „Off-label“-Medikament in Studien angewendet.

2.7 Diagnostik

Die Diagnostik bei RVV umfasst eine ophthalmoskopische und insbesondere bei den ZVV eine angiographische Unterscheidung zwischen ischämischer und nicht-

ischämischer Form. Eine relative afferente Pupillenstörung findet man oft bei der ischämischen Form. Beim VAV beurteilt man angiographisch die Integrität des perifovealen Kapillarnetzes, das Ausmaß der Ischämie und das Vorliegen von retinalen Neovaskularisationen oder Shuntgefäßen.

Für beide Verschlussarten gilt es ein Makulaödem zu identifizieren. Hierzu eignet sich die optische Kohärenztomographie (OCT).

Die weitere Diagnostik des RVV beinhaltet regelmäßige Augeninnendruckmessungen und eine Gonioskopie (Kammerwinkelkontrolle), die sowohl zum Ausschluss eines erhöhten Augeninnendrucks als auch zum Nachweis von bereits vorhandenen Kammerwinkelneovaskularisationen durchgeführt werden sollten. Um eine Glaukomerkrankung als wichtigen Risikofaktor auszuschließen, muss die Papillenmorphologie beider Augen, unter Berücksichtigung des Augeninnendrucks, biomikroskopisch mit Hilfe der Spaltlampe untersucht werden. Wichtig ist, wie bereits angesprochen, eine internistische Abklärung bezüglich der systemischen Risikofaktoren zu veranlassen.

2.8 Management

Das Management der retinalen Gefäßverschlüsse stützt sich auf zwei Hauptansätze:

- die Identifikation von beeinflussbaren Risikofaktoren und deren Behandlungsstrategien und
- das Erkennen und Behandeln von visusbedrohenden Komplikationen.

Es muss immer nach systemischen Risikofaktoren gesucht werden, die okuläre Komplikationen bedingen können, wie zum Beispiel arterielle Hypertonie, kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie und Thrombophilie. Auch nicht okuläre Komplikationen wie zum Beispiel einen Myokardinfarkt oder zerebrovaskuläre Ereignisse sollten ausgeschlossen werden um das Risiko eines venösen Verschlusses am Partnerauge zu reduzieren (27). Ein erweitertes Untersuchungsspektrum nach systemischen Risikofaktoren ist indiziert, sobald augenspezifische Befunde vorliegen, die auf eine retinale Venenstauung hinweisen: erweiterte retinale Venen, einzelne Hämorrhagien am Fundus ohne Makulaödem bei asymptomatischen Patienten oder bei Patienten mit einzelnen Episoden von „Verschwommensehen“. Eine rechtzeitige Behandlung der Risikofaktoren kann eine Progression der Venenstauung und somit die Entwicklung eines Gefäßverschlusses verhindern oder gar einen bestehenden Verschluss positiv beeinflussen.

2.8.1 Antikoagulation und Hämodilution

Eine Antikoagulationstherapie erscheint eine logische Behandlungsstrategie, aber die Ergebnisse einiger Studien, die Heparin, Streptokinase und Warfarin einsetzten, waren enttäuschend und führten sogar teilweise zu einem erhöhtem Nebenwirkungsrisikoprofil mit Auftreten von retinalen Blutungen oder Glaskörperblutungen. Auch Aspirin ist trotz seines Einsatzes im klinischen Alltag nicht geeignet für die primäre Prävention des RVV. Außerdem bestehen für den retinalen Gefäßverschluss keine harten Daten, dass dieser ein Risiko für einen Schlaganfall oder eine vaskuläre Mortalität darstellt und dies von Aspirin beeinflussbar wäre.

Die Hämodilution hingegen scheint in der frühen Phase des Gefäßverschlusses einen positiven Einfluss zu haben. Vor allem die isovolämische Hämodilution verhindert eine Verlangsamung der Blutzirkulation und deren Folgen durch Herabsetzung der Viskosität und scheint somit einen positiven Effekt auf den retinalen venösen Verschluss zu haben. (28-33) Die Hämodilution sollte in akut aufgetretenen Fällen von nicht-ischämischen Zentralvenen- oder Venenastverschlüssen angewendet werden. Kontraindikationen für eine Hämodilution sind ein Diabetes mellitus, ein nicht kontrollierbarer arterieller Hypertonus, eine schwere Herz- oder Nierenerkrankung, eine Anämie und eine Sichelzellerkrankung.

Für die isovolämische Hämodilution hat sich hier die Anwendung des Freiburger Protokolls bewährt:

- Hämatokrit (Hkt) unter 37%: keine Hämodilution.
- Hkt von 37–39 %: 300 ml Aderlass und 300 ml Hydroxyäthylstärke (HAES)-Infusion.
- Hkt über 39%: 500 ml Aderlass und 500 ml HAES-Infusion.
- Zunächst alle 2 Tage Hämodilution, bis Ziel-Hkt von 35% erreicht wird.
- Anschließend wöchentliche Hkt-Kontrolle und bei Werten über 37% erneute Hämodilution.
- Aderlass und HAES-Infusion sollen gleichzeitig über 2 Zugänge durchgeführt werden, um ein Absinken des Herzzeitvolumens zu vermeiden.
- Der Ziel-Hkt ist 35%.
- Behandlungsdauer: 6 Wochen.

Es wird hier auf die Internetseite der Sektion für retinale Erkrankungen der Universitätsaugenklinik Freiburg verwiesen.

2.8.2 Ophthalmologisches Management

Für alle Arten von venösen Verschlüssen ist eine systematische Untersuchungs- und Behandlungsstrategie erforderlich. Das augenärztliche Management von Zentralvenenverschlüssen unterscheidet sich nur unwesentlich von den Venenastverschlüssen.

Die deutsche ophthalmologische Gesellschaft hat hierzu die Leitlinie zur Behandlung von RVV festgelegt (Abb. 4).

Die erste Stufe des therapeutischen Management beim ZVV stellt die Differenzierung zwischen einem nicht-ischämischen und ischämischen Verschluss dar. Dabei müssen die nicht perfundierten kapillären Gebiete am hinteren Pol sowie das Vorkommen von peripheren Ischämiezonen in der Fluoreszenzangiographie evaluiert werden (siehe hierzu Kapitel 2.7). Bei der nicht-ischämischen Form ist das Makulaödem der visuslimitierende Faktor, während bei der ischämischen Form die Bildung von Neovaskularisationen, aufgrund des Sauerstoffmangels, die Visusminderung zusätzlich beeinflusst.

Bei Patienten mit einem nicht-ischämischen Verschluss und gutem Visus ($> 0,5$) ist eine Akuttherapie nicht zwingend erforderlich, vorausgesetzt es liegt kein Makulaödem vor. Allerdings sind hier regelmäßige Kontrollen in engen Abständen in den ersten 3 Monaten sinnvoll, um eine Progression zu erkennen und zu verhindern. Systemische Risikofaktoren sollten zwingend ausgeschlossen oder behandelt

werden. Nach den ersten 3 Monaten ist alle 2 Monate eine augenärztliche Untersuchung für die nächsten 2 Jahre angezeigt. (1) Bei Patienten mit einem Visus < 0,5 ist das Vorliegen eines Makulaödems sehr wahrscheinlich.

Das Makulaödem wird nach aktueller Studienlage mit durch IVOM verabreichte Kortikosteroide oder anti-„vascular endothelial growth factor“ (anti-VEGF) behandelt. (35, 36) Als Kortikosteroide werden Triamcinolon-Acetonid und Dexamethason verwendet und in den Glaskörperraum injiziert. Dexamethason ist gut löslich, hat jedoch eine kurze Halbwertszeit. Hier dient neuerdings ein Medikamententräger als Langzeitdepot (Ozurdex[®], Fa. Pharm Allergan). Das Triamcinolon-Acetonid findet aufgrund des höheren Nebenwirkungsprofils immer weniger Anwendung.

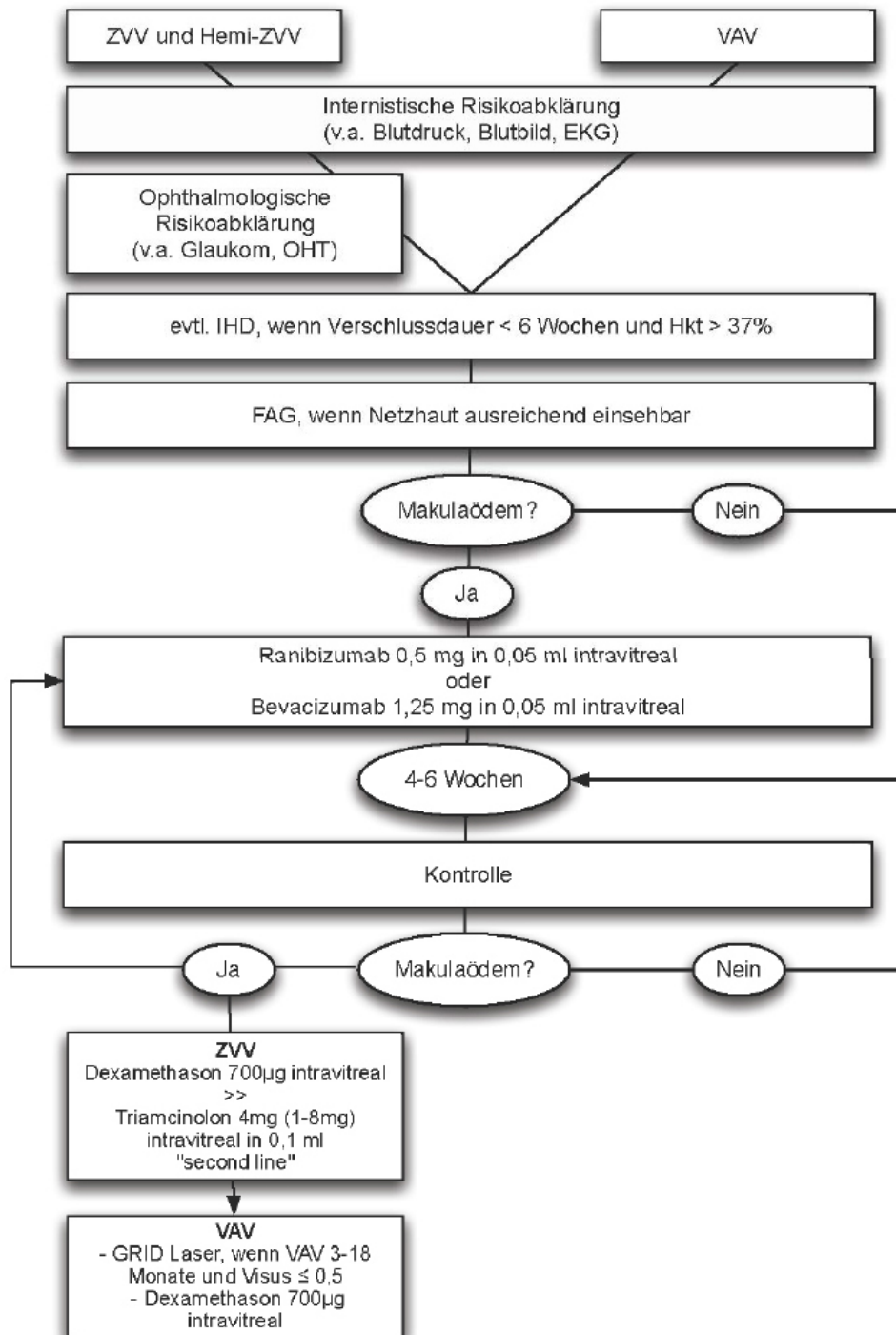
Die intravitreale anti-VEGF-Substanz Ranibizumab (Lucentis[®], Fa. Novartis) ist derzeit neben dem Steroidimplantat Ozurdex[®] das am häufigsten genutzte Medikament zur Behandlung des Makulaödems bei ZVV. Bevacizumab (Avastin[®], Roche), ebenfalls ein anti-VEGF mit gleichem Wirkprinzip und gleich guter Wirkung wie Lucentis[®], befindet sich im „off-label“-Status. Ein weiteres anti-VEGF Medikament (Eylea[®], Fa. Bayer) zur Behandlung eines Makulaödems bei ZVV wurde erst während der Erstellung dieser Arbeit zugelassen.

Der zusätzliche Einsatz einer Netzhautlaserkoagulation wird derzeit kontrovers diskutiert, da das bis heute durchgeführte Laser-Grid-Verfahren zur Behandlung des Makulaödems im Vergleich zur Nichtbehandlung keinen wesentlichen Erfolg zeigte. (34) Beim Laser-Grid-Verfahren wird das an die Makula angrenzende ischämische Netzhautareal gitterförmig gelasert, um die zentrale Perfusion der Makula zu stabilisieren. Es wird erwartet, dass dadurch eine Resorption des Makulaödems positiv beeinflusst wird.

Bei der ischämischen Form des ZVV gilt bei Vorliegen eines Makulaödems ein

ähnliches Vorgehen wie bei der nicht-ischämischen Form. Die Netzhaut bei ausgedehnter Ischämie in der Peripherie, unabhängig von der Verschlussart, mit einer panretinalen Laserkoagulation behandelt werden, um die zentrale Perfusion zu fördern. Dadurch wird auch eine Ischämie im vorderen Augenabschnitt positiv beeinflusst und die Ausbildung von Neovaskularisationen, unter anderem an der Regenbogenhaut (Rubeosis iridis), unterdrückt oder deren Fortschreiten verhindert. Das Risiko einer Konversion eines nicht-ischämischen in einen ischämischen Verschluss liegt beim ZVV nach 3 Jahren bei 12-30%. (5)

**Behandlungsempfehlungen
Makulödem nach retinalem Venenverschluss**



Legende: ZV= Zentralvenenverschluss, VAV= Venenastverschluss, EKG= Elektrokardiogramm, OHT= okuläre Hypertension, IHD= isovolämische Hämodilution, Hkt= Hämatokrit, FAG= Fluoresceinangiographie

Abb. 4: Leitlinien der deutschen ophthalmologischen Gesellschaft zur Behandlung des Makulaödems bei retinalen Venenverschlüssen (Quelle: www.dog.org).

Das therapeutische Management von Venenastverschlüssen entspricht dem von Zentralvenenverschlüssen. Das Risiko der Progression zur Ischämie und die damit verbundene Verschlechterung des Visus ist grundsätzlich geringer als bei den ZVV. Systemische Risikofaktoren müssen auch hier ausgeschlossen bzw. behandelt werden. Bei gutem Visus sowie guter peripherer Perfusion reicht ein Monitoring ähnlich dem perfundierten ZVV aus. Bei Vorliegen eines Makulaödems und/oder Visusverlust unter 0,5 sollte eine gezielte Laserkoagulation des Verschlussgebietes sowie die Anwendung von intravitrealen Medikamenten analog zum ZVV erfolgen. (19, 37). Als Medikamente kommen auch hier vorwiegend Ozurdex® als Steroidimplantat sowie Lucentis® als anti-VEGF-Substanz zum Einsatz.

Es gibt für alle Verschlussarten derzeit noch keine ausreichenden Daten, welches Medikament zur Behandlung des Makulaödems effektiver ist.

Da eine chirurgische Intervention bei den RVV kein Standardverfahren darstellt, werden diese hier nur aufgelistet. Chirurgische Verfahren greifen an der okkludierten Vene selbst oder am Makulaödem an:

- Radiäre Optikus Neurotomie (RON)
- Laserinduzierte chorioretinale venöse Anastomosen
- Glaskörperchirurgie (Vitrektomie) mit/ohne ILM-Entfernung
- Injektion von Gewebe-Plasminogen-Aktivator (t-PA) in die retinale Vene
- Arteriovenöse „Sheatotomie“: Dekompression der Vene

Das ophthalmologische Management beinhaltet auch das Erkennen und Behandeln von verschlussbedingten Komplikationen. Beim Neovaskularisationsglaukom zählen hierzu drucksenkende Maßnahmen, sowohl medikamentöse als auch destruierende Verfahren, wie zum Beispiel eine Zyklphoto- oder Kryokoagulation des Ziliarkörpers. Glaskörperblutungen weisen auf retinale Neovaskularisationen hin, die einer retinalen Laser- oder Kryobehandlung bedürfen. In schweren Fällen und bei fehlender Resorptionstendenz der Glaskörperblutung ist eine Vitrektomie (chirurgische Entfernung des Glaskörpers) indiziert. Unbehandelt kann ein retinaler Venenverschluss zur Ausbildung von fibrovaskulären epiretinalen Proliferationen und einer traktionsbedingten Ablatio retinae (Netzhautablösung) führen. Auch hier ist nur noch ein chirurgisches Vorgehen möglich.

2.9 Prävention

Es gibt aktuell wenige Studien über präventive Maßnahmen, auch bezüglich des Auftretens eines Verschlusses am Partnerauge. Wie bereits erwähnt wird selbst der Einsatz von Thrombozytenaggregationshemmern, wie zum Beispiel ASS, kontrovers diskutiert und deren Effekt ist nicht eindeutig belegt. (38) Die verfügbaren Daten unterstützen jedoch alle das Konzept, dass durch die Behandlung der zugrunde liegenden kardiovaskulären Risikofaktoren das Wiederauftreten von RVV reduziert werden kann.

3 Zielsetzung

Das Ziel dieser Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung eines Makulaödems mit intravitrealem Dexamethason-Implantat (Ozurdex®) bei Zentralvenen- wie auch bei Venenastverschlüssen in einer konsekutiven Fallserie retrospektiv zu untersuchen und sie mit der intravitrealen Behandlung der anti-VEGF-Substanz Ranibizumab (Lucentis®) zu vergleichen.

4 Material und Methoden

4.1 Studiendesign und demographische Daten

Die vorliegende Studie wurde an der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt. Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive, nicht randomisierte Fallserie, die eine Rekrutierungsphase zwischen Januar 2011 und April 2012 beinhaltet. In diesem Zeitraum wurden Patienten mit der Erstdiagnose eines nicht-ischämischen Zentralvenenverschlusses oder Venenastverschlusses in die Studie eingeschlossen.

Die Einschlusskriterien beinhalteten zusätzlich eine maximale Symptombdauer von 3 Monaten sowie einen Verlust der bestkorrigierten Sehschärfe $\leq 0,6$ (Dezimal).

Als Ausschlusskriterien wurden festgelegt: bereits erfolgte intravitreale Eingriffe oder Glaskörperoperationen (Vitrektomie) in der Vorgeschichte, manifestes Glaukom, Steroidresponse, diabetische Retinopathie und die altersbedingte Makuladegeneration.

Es wurden 2 Behandlungsgruppen definiert:

Die erste Gruppe wurde nach Erstdiagnose mit Zentralvenen- oder Venenastverschluss mit intravitrealem Ozurdex® behandelt, die zweite Gruppe mit intravitrealem Lucentis®. Beide Gruppen wurden bei Auftreten eines Makulaödem-Rezidivs weiter mit intravitrealem Ozurdex® (Gruppe 1) oder intravitrealem Lucentis® (Gruppe 2) behandelt. Unsere Kriterien für eine erneute Behandlung waren ein Verlust der BKSS von mehr als 5 Buchstaben (ETDRS-Buchstaben) und/oder eine Erhöhung der Netzhautdicke von mehr als 100 µm. Gruppe 1 enthielt 60 Patienten (31 mit ZVV und 29 mit VAV), mit einem Altersquerschnitt von 64,3 Jahren; Gruppe 2

inkludierte 52 Patienten (27 mit ZVV und 25 mit VAV) mit einem Altersquerschnitt von 61,8 Jahren.

Wir erhoben zu Beginn der Behandlung und in monatlichen Intervallen die bestkorrigierte Sehschärfe nach der ETDRS-Klassifikation, die zentrale Netzhautdicke, gemessen mit dem Spectralis-OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Deutschland), den Augeninnendruck, gemessen mit dem Applanationstonometer nach Goldmann, und führten Weitwinkel-Fundusfotografien (Optomap OPTOS, Bruchsal, Deutschland) durch. Die ETDRS-Sehschärfentafel wurde speziell für die „Early Treatment Diabetic Retinopathy Study“ (ETDRS) entwickelt. Sie eignet sich ganz besonders für niedrige Visuswerte. Dieses erlaubt auch bei Patienten mit Makulaveränderungen eine reproduzierbare Bestimmung der Sehschärfe. Zusätzlich erfolgte in den monatlichen Untersuchungsintervallen eine Spaltlampenuntersuchung und Biomikroskopie der Netzhaut sowie eine Evaluierung der Kataraktprogression. Diese wurde anhand der „Lens Opacities Classification System III“ (LOCS III) gewertet, einer standardisierten Klassifikation zur Messung des Trübungsgrades der Linse. (39) Eine Fluoreszenzangiographie wurde zu Beginn und 3 Monate nach der ersten intravitrealen Injektion zur Bewertung des Ischämiegrades durchgeführt.

Der primäre klinische Endpunkt war der Gewinn an bestkorrigierter Sehschärfe 12 Monate nach der ersten intravitrealen Behandlung. Sekundäre Endpunkte waren die zentrale Netzhautdicke und die Sicherheit der Therapie.

4.2 Optische Kohärenztomographie (OCT)

Mit Hilfe der optischen Kohärenztomographie (OCT) ist es möglich makuläre Prozesse, wie zum Beispiel die Formation eines Makulaödems sowie subretinale Veränderungen, bildgebend darzustellen und morphologisch zu beurteilen. Die neueste Generation der Spectral-Domain-basierten Systeme erlaubt hier eine hohe detailgetreue Auflösung aller retinalen Schichten (Abb. 5A). Eine axiale Auflösung von $3,9\text{ }\mu\text{m}$ sowie 40000 A-Scans pro Sekunde sind hiermit möglich. Für unsere Arbeit wurde die zentrale Netzhautdicke mit Hilfe der Spectral-Domain OCT der Firma Heidelberg Engineering (Heidelberg, Deutschland) gemessen. Bei jedem Untersuchungsintervall wurde ein sogenannter „Volume Scan“ der Makularegion durchgeführt, dabei wird der gesamte makuläre Bereich transversal mit einem definierten Scan-Abstand von max. $7\text{ }\mu\text{m}$ untersucht.

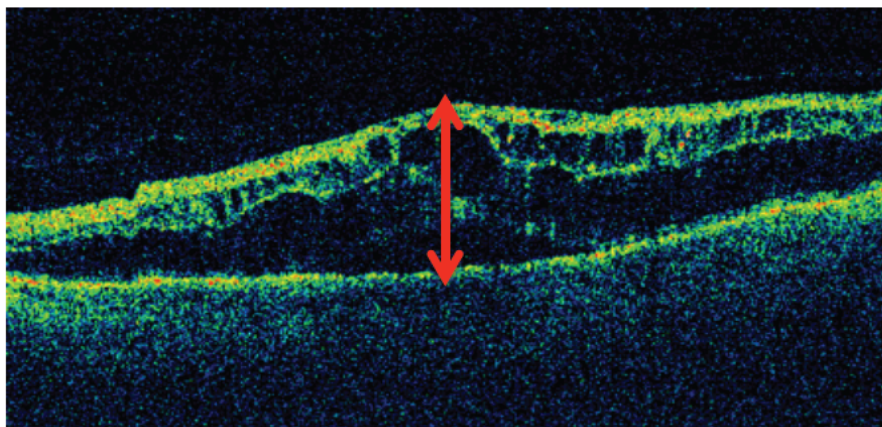


Abb. 5A: Optische Kohärenztomographie (OCT) mit Farbcodierung bei akutem Zentralvenenverschluss. Darstellung eines fovealen B-Scans (Heidelberg Spectralis-OCT) mit Messung der zentralen Netzhautdicke (Pfeil).

4.3 Fluoreszenzangiographie

Die Fluoreszenzangiographie ist Basis einer jeden venösen retinalen Gefäßverschlussdiagnostik. Mit ihr ist es möglich den Grad der Perfusion zu bestimmen und mögliche Ischämiezonen aufzudecken. Hierfür wird ein fluoreszeinhaltiger Farbstoff intravenös verabreicht und mit Hilfe einer speziellen Laserkamera Fundusaufnahmen in einem definierten Zeitraum, nach Passage der Blut-Retina-Schranke, gefertigt (Abb. 5B). In unserem untersuchten Patientenkollektiv wurde dies zu Beginn der Behandlung und nach 3 Monaten mit dem Heidelberg-Retina-Angiographie-Gerät (HRA II, Heidelberg Engineering Deutschland) durchgeführt.

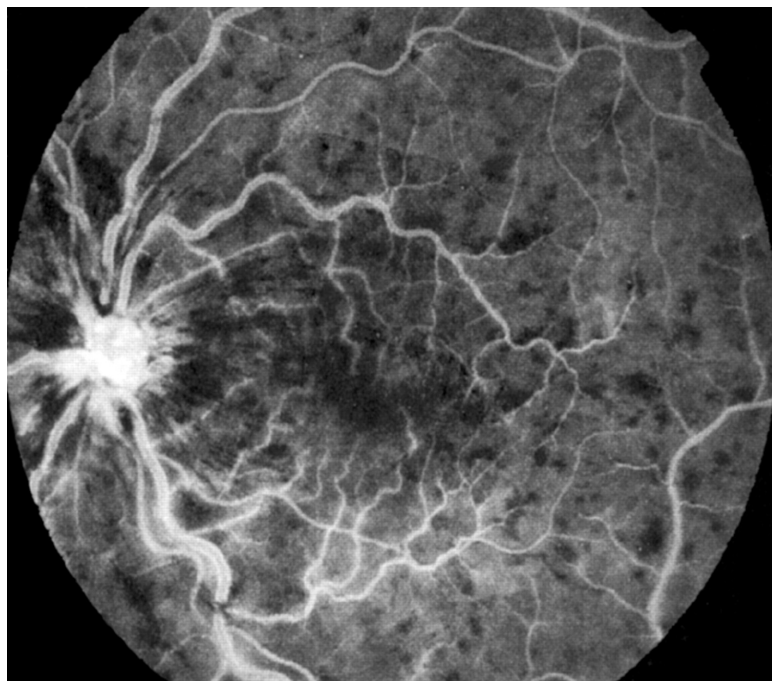


Abb. 5B: Fluoreszenzangiographieaufnahme eines akuten Zentralvenenverschlusses.
(Heidelberg HRA II).

4.4 Optomap Weitwinkel-Fundusfotografie

Die Weitwinkel-Fundusfotografie erlaubt eine Fotografie des gesamten Augenhintergrundes bis 200°. Somit ist es möglich auch weit periphere Veränderungen an der Netzhaut wie Gefäßprozesse, Nervenfaserninfarkte, Blutungen und Ischämiezonen digital festzuhalten und zu beurteilen (Abb. 5C). Das Gerät wurde von der Firma Optos (Bruchsal, Deutschland) entwickelt und wird in der Augenklinik der LMU München routinemäßig eingesetzt.

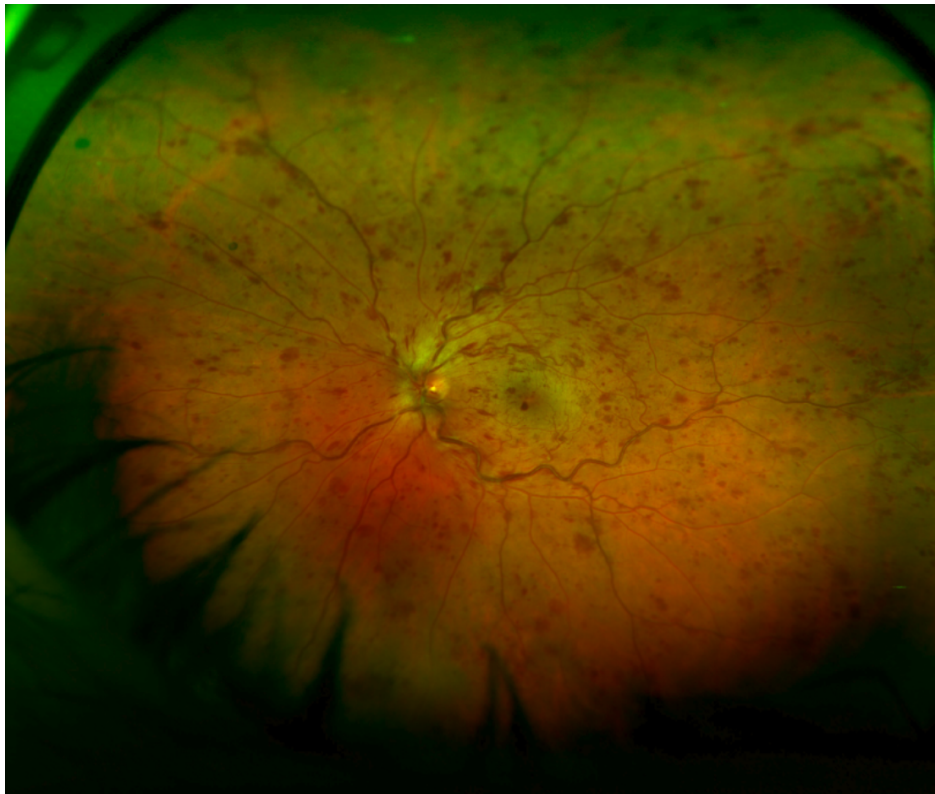


Abb. 5C: Fundusweitwinkelaufnahme (200°) eines akuten Zentralvenenverschlusses mit vorliegendem Makulaödem (Optomap, Optos).

4.5 Intravitreale Injektion

Die Durchführung der intravitrealen Injektion (IVOM) ist Basis dieser Arbeit und soll hier für die verwendeten Medikamente kurz erläutert werden (Abb. 6):

Die IVOM wird unter sterilen Bedingungen durchgeführt. Der Patient wird dazu liegend auf dem Rücken gelagert und mit lokalanästhetischen Tropfen (z.B. Ophtocain Augentropfen, Wirkstoff: Tetracain) versorgt. Der Bulbus und die Lider werden mit verdünnter Povidon-Jod-Lösung (Braunol, B. Braun Melsungen AG, Deutschland) desinfiziert. Dafür werden 50% Povidon-Jod mit 50% NaCl-Lösung anteilig gemischt. Anschließend erfolgt ein steriles Abdecken des Operationsgebietes mit einem Lochtuch. Zur Lidfixation wird ein Lidsperrer eingesetzt. Das Medikament wird bei Ozurdex® über einen Einmal-Injektor und bei Lucentis® über eine 1 ml Tuberkulinspritze über die pars plana Region (3,5 mm Abstand vom Limbus) temporal unten in den Glaskörperraum injiziert. Die Medikamentendosierung liegt bei Ozurdex® bei 0,7 mg und bei Lucentis® bei 0,5 mg. Anschließend erfolgt für eine Minute eine Okulopression der Injektionsstelle, um einen Glaskörperreflux zu vermeiden. Der Patient wird mit einem antibiotischen Salbenverband versorgt.

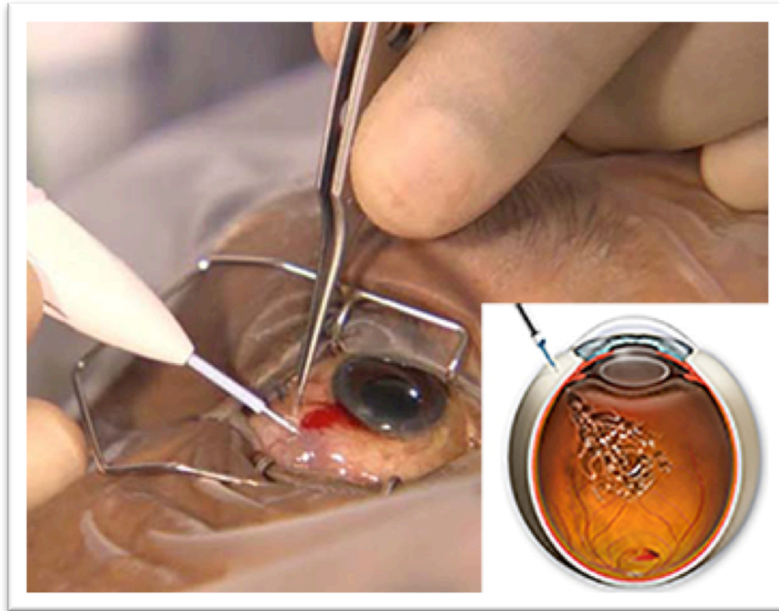


Abb. 6: Darstellung der intravitrealen Injektion am Patienten (Quelle: www.eyetube.net).

4.5.1 Ozurdex®

Ozurdex® ist der Handelsname für ein Dexamethason-Implantat der Firma Pharm Allergan (Abb. 7A). Seine Zulassung erfolgte 2010. Das Implantat wird über einen speziellen Injektor in den Glaskörperraum über einen Tunnelzugang injiziert.

Es handelt sich hierbei um einen vorgefüllten Einweg-Applikator, der 0,7 mg Dexamethason in einem Implantat aus Acetat Polyglykolat enthält.



Abb. 7A: Ozurdex® (Dexamethason-Implantat) als Fertigspritze; Fa. Pharm Allergan (Mit freundlicher Genehmigung von Pharm Allergan Deutschland).

4.5.2 Lucentis®

Lucentis® (Ranibizumab) ist eine anti-VEGF-Substanz der Firma Novartis (Abb. 7B) und wurde zur Behandlung der altersbedingten feuchten Makuladegeneration entwickelt. Seit 2011 hat es auch die Zulassung für die Behandlung des Makulaödems bei RVV. Das Medikament wird über eine Spritze in den Glaskörperraum injiziert.



Abb. 7B: Lucentis® (Ranibizumab) als Injektionslösung in der Durchstechflasche, Fa. Novartis (Mit freundlicher Genehmigung von Novartis Deutschland).

4.6 Statistik

Die erhobenen Daten wurden mit Microsoft-Excel-Tabellenkalkulation (Microsoft Excel 2010) erfasst und die statistische Analyse erfolgte anhand der Software SPSS (IBM SPSS Version 20). Der Student t-Test und der Wilcoxon-Rangsummen-Test

wurden verwendet, um die Gruppen und Variablen sowie deren Mittelwerte zu vergleichen. Korrelationsanalysen erfolgten anhand des Spearman-Koeffizienten. Ein p-Wert unterhalb von 0,05 wurde als signifikant angesehen. Alle Tests wurden zweiseitig ausgewertet.

5 Ergebnisse

5.1 Effektivität

5.1.1 Sehschärfenentwicklung

Insgesamt zeigten beide Gruppen einen Gewinn an BKSS über den gesamten beobachteten Zeitraum von 12 Monaten.

Zu Beginn der Behandlung betrug in Gruppe 1 die BKSS bei den ZVV-Patienten 20,8 Buchstaben (Standardabweichung (SD) von $\pm 10,3$ Buchstaben) und bei den VAV-Patienten 18,6 Buchstaben (SD $\pm 12,0$ Buchstaben). In Gruppe 2 lag der Ausgangsvisus bei den ZVV-Patienten bei $24,5 \pm 11,2$ Buchstaben und bei den VAV-Patienten bei $25,6 \pm 9,9$ Buchstaben.

In der Gruppe 1 betrug die zentrale Netzhautdicke, gemessen mittels OCT, bei den ZVV-Patienten zu Beginn $612,4 \mu\text{m}$ (SD von $\pm 205,5 \mu\text{m}$) und $589,3 \mu\text{m}$ (SD von $\pm 199,1 \mu\text{m}$) bei den VAV-Patienten. Gruppe 2 wies eine zentrale Netzhautdicke von $515,4 \mu\text{m}$ (SD von $\pm 198,2 \mu\text{m}$) bei den ZVV- gegenüber $484,2 \mu\text{m}$ (SD von $\pm 181,7 \mu\text{m}$) bei den VAV-Patienten auf.

In der Gruppe 1 wurde nach Beginn der Therapie bei den ZVV-Patienten nach 6 Monaten ein Anstieg der BKSS von $7,6 (\pm 2,1)$ Buchstaben und nach 12 Monaten von $8,4 (\pm 1,9)$ Buchstaben gemessen. Bei den VAV-Patienten wurde nach 6 Monaten ein Gewinn von $17,9 (\pm 3,5)$ Buchstaben und $10,7 (\pm 3,8)$ Buchstaben nach 12 Monaten beobachtet (Abb. 8A-D).

In der Gruppe 2 zeigten die ZVV-Patienten nach 6 Monaten eine Zunahme der BKSS von $8,9 (\pm 2,4)$ Buchstaben und nach 12 Monaten von $6,9 (\pm 1,9)$ Buchstaben im

Vergleich zu 8,6 (\pm 2,6) Buchstaben nach 6 Monaten und 12,5 (\pm 3,7) Buchstaben nach 12 Monaten bei den VAV-Patienten (Abb. 8A-D).

Wertet man die Ergebnisse nach einem Maximalgewinn von ≥ 15 Buchstaben, so wurde dies bei 24 ZVV-Patienten 1,8 Monate nach der ersten Behandlung mit einer Ozurdex[®]-Injektion (Gruppe 1) und bei 19 Patienten 1,6 Monate nach der ersten Behandlung mit einer Lucentis[®]-Injektion (Gruppe 2) erreicht, aber danach zu keinem weiteren Zeitpunkt im gesamten Beobachtungszeitraum. Im Gegensatz dazu konnte bei den VAV-Patienten dieser Gewinn von ≥ 15 Buchstaben in Gruppe 1 erst nach 2,6 Monaten und in Gruppe 2 nach 1,8 Monaten erreicht werden.

Vergleicht man die Gruppen 1 und 2 in Bezug auf die Art des Venenverschlusses, so konnte bei den Zentralvenenverschlüssen ein knapp nicht signifikanter Vorteil für die Gruppe 1 ($p < 0,06$) nach 12 Monaten beobachtet werden. Dies wurde auch durch eine Analyse der ROC-Kurve (Grenzwertoptimierungskurve) bestätigt, in der höhere Werte für die ZVV-Patienten mit einer Ozurdex[®]-Behandlung (104,4 in Gruppe 1 vs. 88,5 in Gruppe 2, $p < 0,06$) gefunden wurden. Im Gegensatz dazu zeigten sich bei den VAV-Patienten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (76,6 Gruppe 1 vs. 84,2 Gruppe 1, $p = 0,12$)

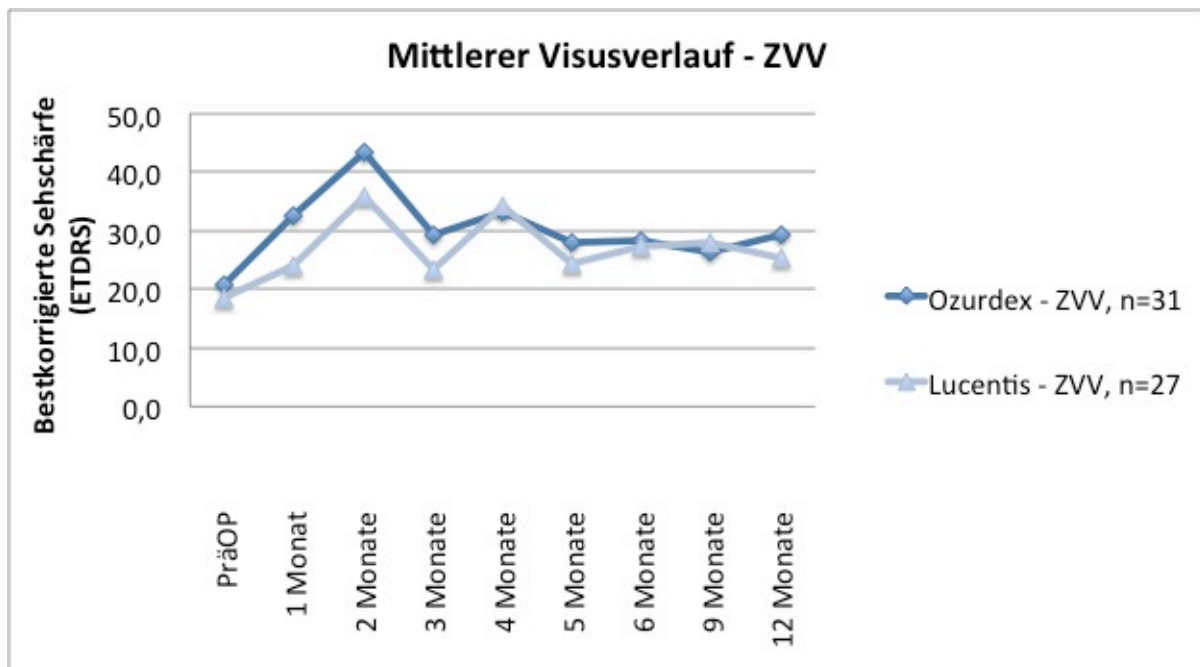


Abb. 8A: Mittlerer Visusverlauf nach intravitrealer Therapie (Ozurdex[®] oder Lucentis[®]) bei Patienten mit Zentralvenenverschluss.

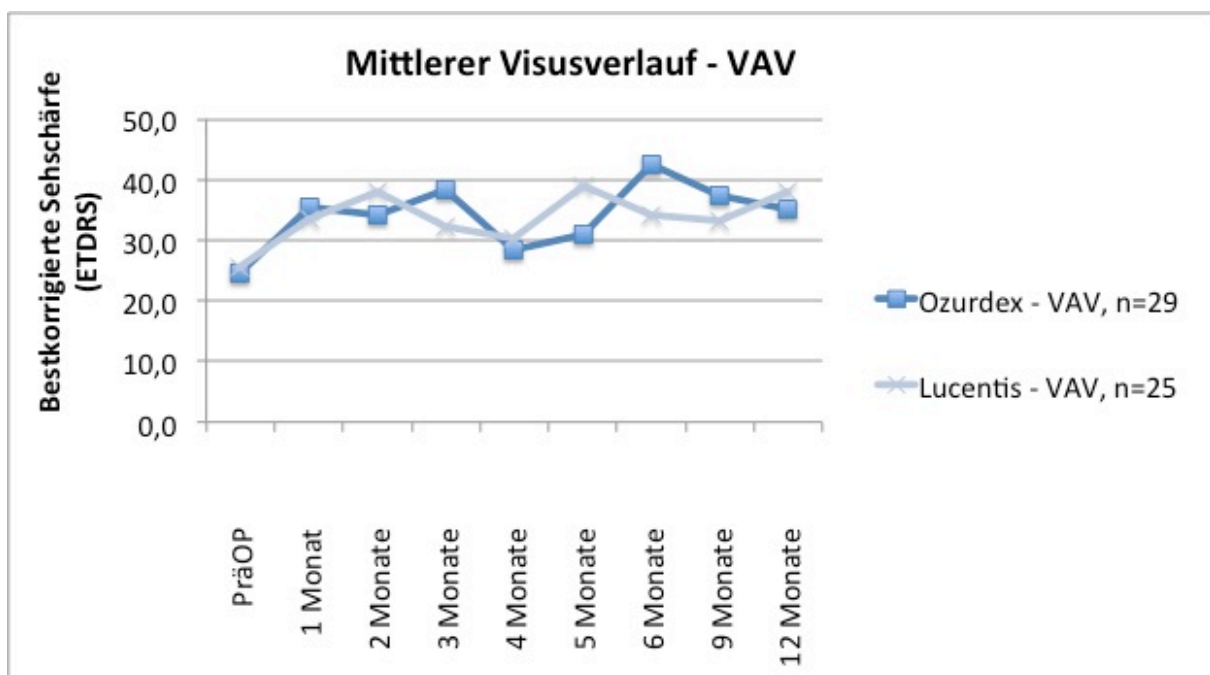


Abb. 8B: Mittlerer Visusverlauf nach intravitrealer Therapie (Ozurdex[®] oder Lucentis[®]) bei Patienten mit Venenastverschluss.

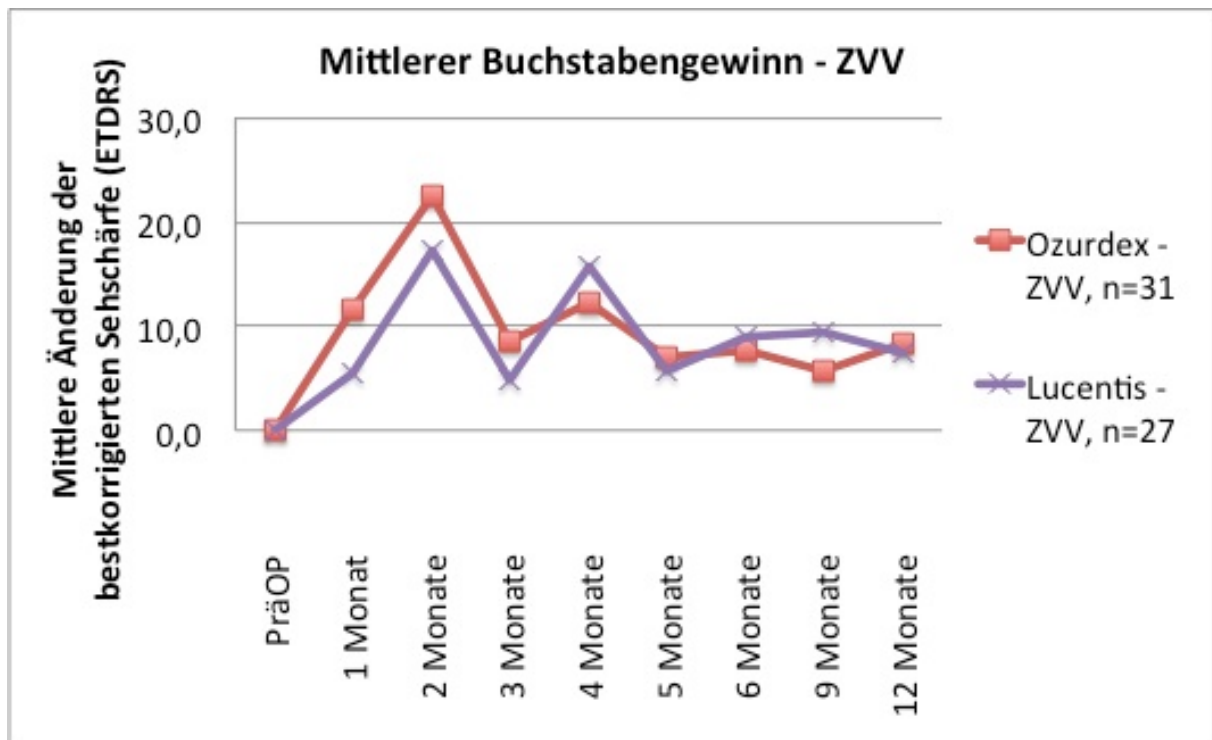


Abb. 8C: Mittlerer Buchstabengewinn, gemessen nach ETDRS, nach intravitrealer Therapie (Ozurdex® oder Lucentis®) bei Patienten mit Zentralvenenverschluss.

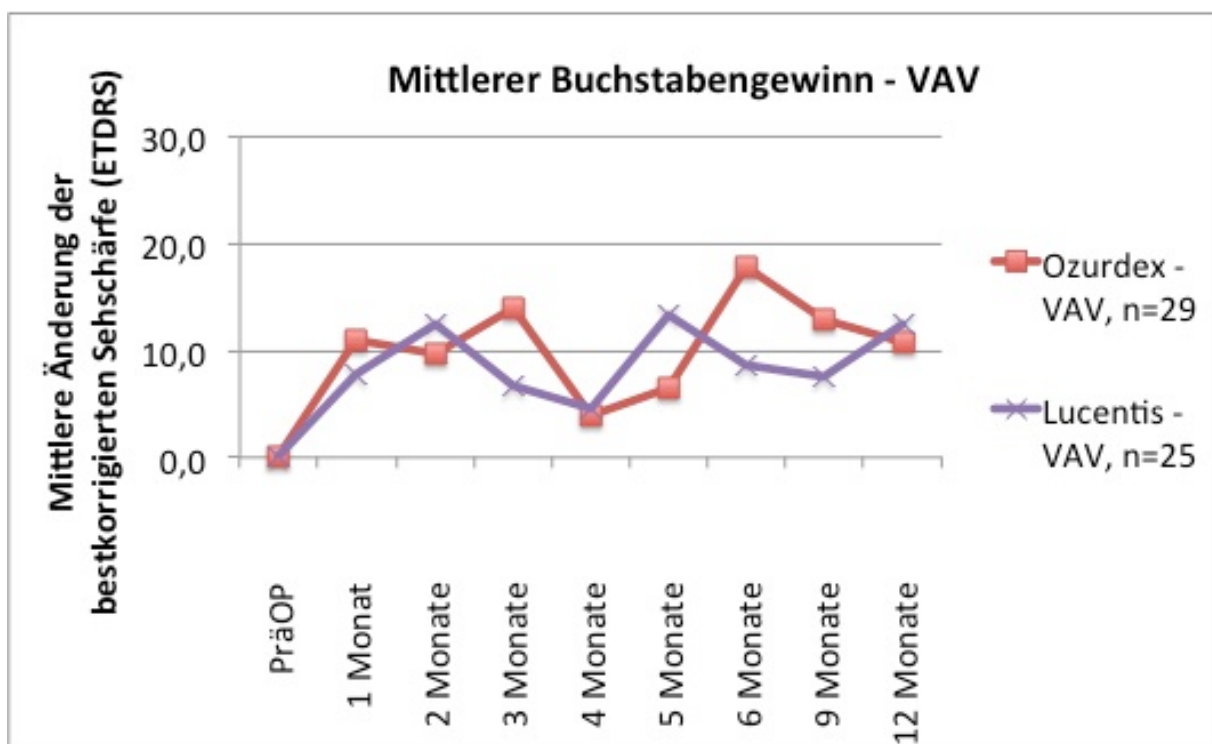


Abb. 8D: Mittlerer Buchstabengewinn, gemessen nach ETDRS, nach intravitrealer Therapie (Ozurdex® oder Lucentis®) bei Patienten mit Venenastverschluss.

5.1.2 Rezidive und Zahl der Behandlungen

In der Gruppe 1 trat nach der ersten Injektion von Ozurdex® bei 22 von 31 (70,9%) ZVV-Patienten ein Rezidiv des Makulaödems (Kriterien für das Festlegen eines Rezidivs beschrieben unter Kapitel 4.1) nach einem mittleren Zeitraum von 3,7 Monaten ($\pm 1,28$ Monate) auf, bei 19 von 29 (65,5%) VAV-Patienten nach einem mittleren Zeitraum von 3,2 Monaten ($\pm 0,7$ Monate).

In der Gruppe 2 wurde ein Rezidiv nach der ersten Lucentis®-Injektion nach einem mittleren Beobachtungszeitraum von 1,1 Monaten ($\pm 0,5$ Monate) bei 23 von 27 (85,2%) ZVV-Patienten und nach 1,3 Monaten ($\pm 0,6$ Monate) bei 17 von 25 (68%) VAV-Patienten dokumentiert (Tabelle 1).

Während des gesamten Zeitraums von 12 Monaten waren 2,3 (Mittelwert) Ozurdex®-Injektionen für ZVV und 1,5 Ozurdex®-Injektionen für VAV in der Gruppe 1 erforderlich. In der Gruppe 2 hingegen waren bei den ZVV-Patienten 5,4 Lucentis®-Injektionen und bei den VAV-Patienten 3,9 Lucentis®-Injektionen notwendig.

Tab. 1: Übersicht über den 12-Monate-Verlauf aller Gruppen nach primärer intravitrealer Therapie.

	BKSS (ETDRS Buchstaben)			Rezidiv (n / Monate)	Ø IVT* 12 Monate	OCT** (µm)			IOD*** (n / %) Anstieg > 5 mmHg		Kompli- kationen
	Prä OP	6 Monate	12 Monate			Prä OP	6 Monate	12 Monate	6 Monate	12 Monate	
Ozurdex – ZVV, n=31	20.8	28.4	29.2	22 / 3.7	2.3	612.4	433.4	312.3	19 / 61.3	13 / 41.9	1
Ozurdex – VAV, n=29	24.5	42.4	35.2	19 / 3.2	1.5	515.4	324.8	321.3	16 / 55.2	11 / 37.9	1
Lucentis - ZVV, n=27	18.6	27.5	25.5	23 / 1.1	5.4	589.3	499.0	389.2	8 / 29.6	6 / 22.2	0
Lucentis - VAV, n=25	25.6	34.2	38.1	17 / 1.3	3.9	484.2	401.3	268.4	6 / 24.0	5 / 20.0	0

fittlere Anzahl an intravitrealer Therapie **OCT = Optische Kohärenz ***IOD = Intraokulare Druck

5.1.3 Zentrale Netzhautdicke

Die OCT-Messungen zeigten nach 12 Monaten in beiden Gruppen eine signifikante Reduktion der zentralen Netzhautdicke und korrelierten invers mit den erhobenen BKSS-Verläufen. Bei den ZVV-Fällen lag diese Signifikanz bei $p=0,03$ in Gruppe 1 und bei $p=0,02$ in Gruppe 2. Bei den VAV-Patienten lag dieser Wert bei $p=0,04$ in der Gruppe 1 sowie $p=0,03$ in der Gruppe 2 (Abb. 9A und 9B). Ein Verlaufsbeispiel bei Zentralvenenverschluss mit Rezidiventwicklung nach 6 Monaten unter Ozurdex®-behandlung zeigt die Abbildung 10 und 11.

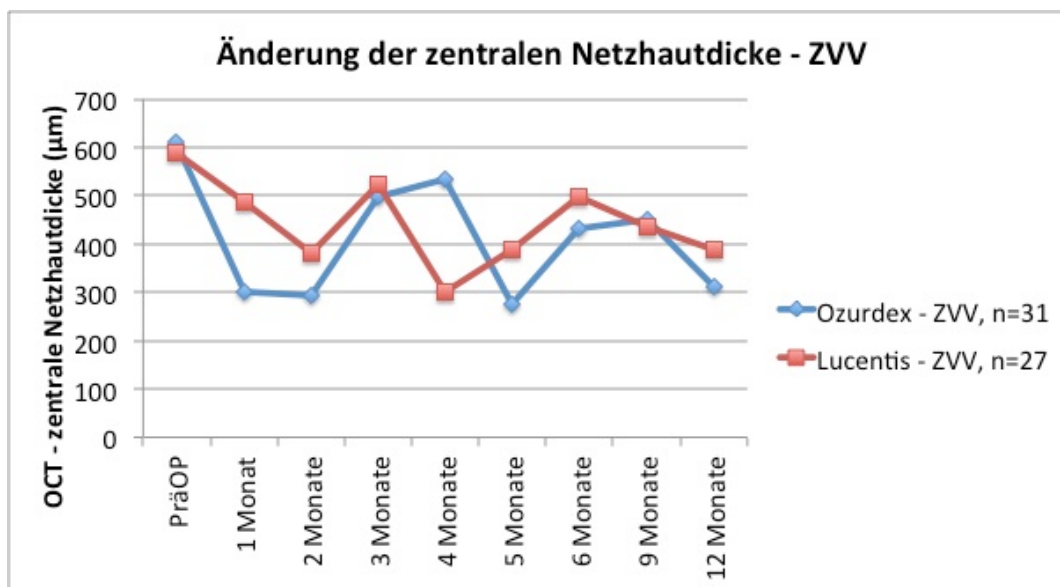


Abb.9A: Änderung der zentralen Netzhautdicke, gemessen im OCT, nach jeweiliger intravitrealer Therapie bei Patienten mit Zentralvenenverschluss.

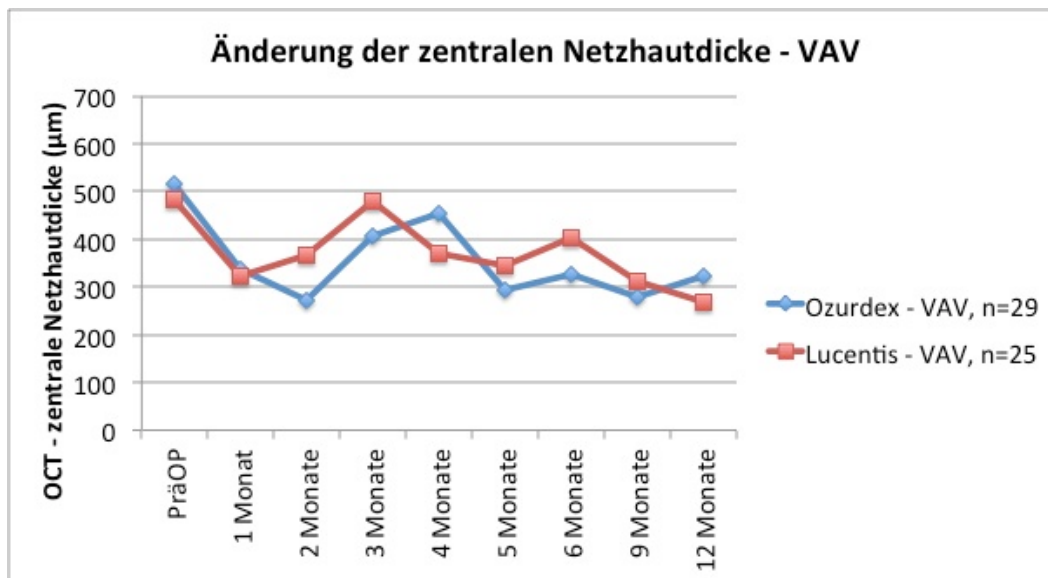


Abb.9B: Änderung der zentralen Netzhautdicke, gemessen im OCT, nach jeweiliger intravitrealer Therapie bei Patienten mit Venenastverschluss.

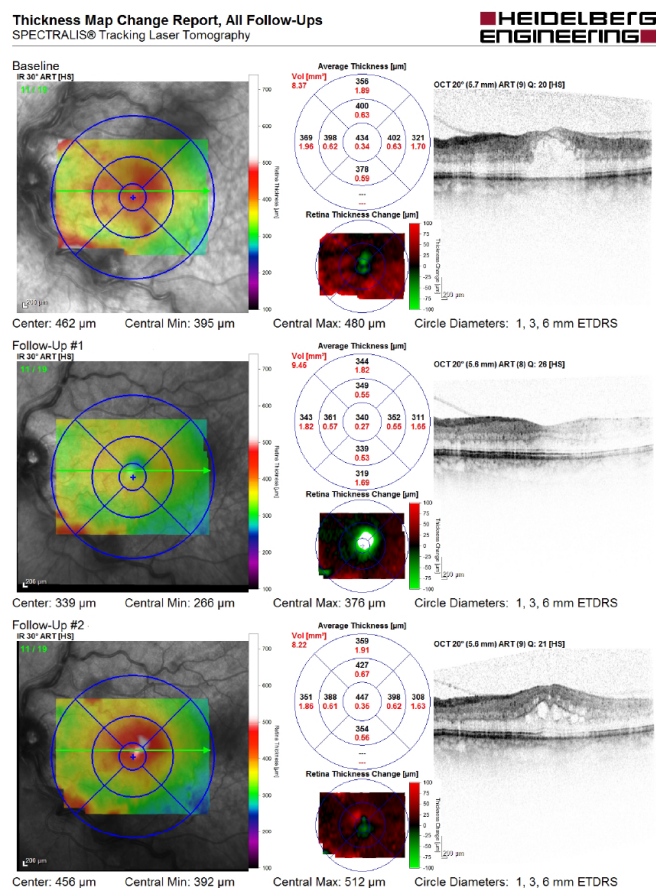


Abb.10: Zentralvenenverschluss unter Behandlung mit Ozurdex®: Zentrale Netzhautdicke im OCT präoperativ (Aufnahme oben), nach 3 Monaten (Aufnahme Mitte) und nach 6 Monaten mit Entwicklung eines Rezidivs (Aufnahme unten).

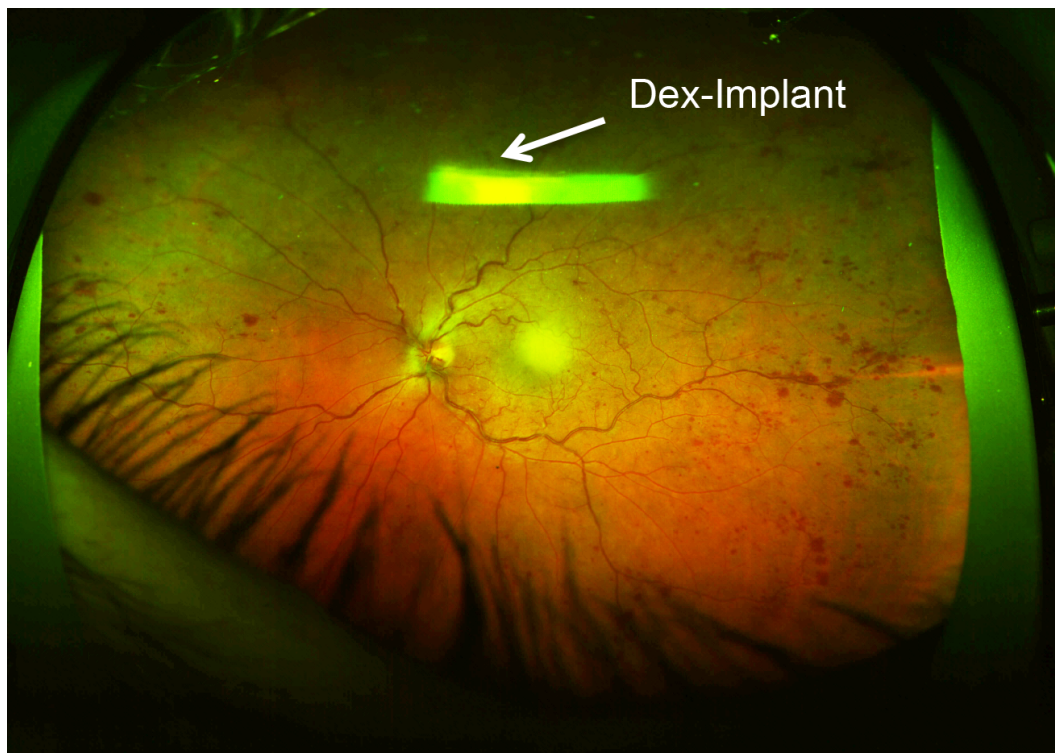


Abb.11: Optomap Weitwinkelfundusaufnahme eines Patienten mit Zentralvenenverschluss und implantiertem Ozurdex[®] (Dex-Implant, Pfeil).

5.1.4 Fluoreszenzangiographie

Die Angiographie der retinalen Gefäße zeigte gegenüber dem Ausgangsbefund bei allen Patienten und Verschlussarten in der 3-Monatskontrolle unter der jeweiligen Therapie keine signifikante Zunahme des Ischämiegrades im Bereich der Makula (Bereich der avaskulären Zone nicht signifikant vergrößert) und der Peripherie.

5.2 Kataraktprogression

Insgesamt waren bereits zu Beginn der Behandlung 11 Patienten in der Gruppe 1

und ebenfalls 11 Patienten in der Gruppe 2 mit einer Kunstlinse (Hinterkammerlinse) versorgt. In der Gruppe 1 zeigte die „Lens Opacities Classification System III“-Analyse nach 12 Monaten bei 15 ZVV-Patienten nach im Mittel 2,8 Injektionen und bei 14 VAV-Patienten nach im Mittel 2,0 Injektionen eine Inzidenz von visusrelevanten Linsentrübungen, die eine Kataraktextraktion und Implantation einer Hinterkammerlinse erforderlich machten. In der Gruppe 2 war eine Kataraktchirurgie bei 8 ZVV-Patienten nach im Mittel 4,9 Injektionen und bei 7 VAV-Patienten nach im Mittel 3,7 Injektionen (Tabelle 2) notwendig. Insgesamt waren nach der letzten 12-Monatsevaluierung 66 von 112 Augen mit einer Kunstlinse versorgt.

Tab. 2: Kataraktprogression nach 12 Monaten in allen Behandlungsgruppen. Alle Patienten mit einer Progression wurden operiert und mit einer intraokularen Kunstlinse versorgt.

	Prä OP			12 Monate	
	Klar	Milde Katarakt	HKL*	Progression+CE/HKL** / Ø IVT	Keine Progression / Ø IVT
Ozurdex - ZVV, n=31	3	22	6	15 / 2,8	7 / 2,0
Ozurdex - VAV, n=29	1	23	5	14 / 2,0	9 / 1,6
Lucentis - ZVV, n=27	2	21	4	8 / 4,9	13 / 3,3
Lucentis - VAV, n=25	0	18	7	7 / 3,7	11 / 2,7

* HKL = Hinterkammerlinse

**CE/HKL = Katarakt Extraktion / Hinterkammerlinsenimplantation

5.3 Sicherheit

Es zeigte sich im gesamten Beobachtungszeitraum beim gesamten untersuchten Patientenkollektiv eine schwerwiegende Komplikation: In Gruppe 1 trat bei einem

Patienten mit vorliegendem Venenastverschluss 3 Wochen nach Erstinjektion von Ozurdex® eine Netzhautablösung auf. Diese wurde erfolgreich durch Aufnähen einer Sklerapломbe versorgt. Eine Glaskörperblutung sowie eine Endophthalmitis wurden zu keinem Untersuchungszeitpunkt dokumentiert.

Hinsichtlich des Auftretens eines Vorderkammerreizes wurde zwischen den Behandlungsmodalitäten (Gruppe 1 vs. Gruppe 2) kein signifikanter Unterschied nach den jeweiligen Behandlungen festgestellt ($p=0.16$). Alle Patienten zeigten nach 12 Monaten keinen Hinweis auf einen therapiepflichtigen Vorderkammerreiz und somit keine Zeichen einer intraokularen Entzündung.

Der intraokulare Druck war vor Beginn der Behandlung bei allen Patienten im normalen Bereich (Normbereich: 10 - 21 mmHg). Eine entsprechende Erhöhung des Augeninnendruckes wurde als Zunahme von >5 mmHg im Vergleich zum Ausgangswert definiert. Während der 12 Monate wurde bei 24 von 60 Patienten in Gruppe 1 eine Zunahme des Augeninnendrucks festgestellt: davon waren 13 Patienten (41,9%) von insgesamt 31 ZVV-Patienten betroffen und 11 Patienten (37,9%) von insgesamt 29 VAV-Patienten. In Gruppe 2 wurde ein Anstieg des Augeninnendrucks bei 11 von 52 Patienten gemessen, bei 6 (22,2%) von 27 ZVV-Patienten und bei 5 (20%) von 25 VAV-Patienten (Tabelle 1). Eine Erhöhung des Augeninnendrucks über den Normbereich wurde mit topischen Antiglaukomatosa behandelt und konnte damit effizient reguliert werden. Ein Auge in der Gruppe 1 musste mit einer Zyklophotokoagulation des Ziliarkörpers nach der zweiten Ozurdex®-Injektion versorgt werden. Auch hier kam es danach zu einer guten Augeninnendruckstabilisierung.

6 Diskussion

Bis vor kurzem beruhten die Behandlungsstrategien für Patienten mit VAV und ZVV auf den Ergebnissen der „Central Retinal Vein Occlusion Study Group“ und der „Branch Retinal Vein Occlusion Study Group“. (34, 37) Der Goldstandard zur Behandlung eines Makulaödems infolge eines RVV war die Laserkoagulation. Ein Makulaödem wurde demnach bei Patienten mit VAV und einer BKSS unter 20/40 mit einer fokalen Laserkoagulation behandelt. Eine periphere Laserkoagulation wurde in Fällen schwerer Ischämie bei VAV und ZVV befürwortet, um insbesondere Komplikationen wie Glaskörperblutungen und Neovaskularisationen zu vermeiden. Eine Laserkoagulation der Makularegion zeigte allerdings keinen funktionellen Nutzen in Augen mit ZVV. (34)

Neue Therapiestrategien einschließlich der intravitrealen Applikation von Kortikosteroiden (25, 36) und VEGF-Inhibitoren (23, 24, 35, 40) bei Patienten mit RVV führten zu einer besseren Perspektive der visuellen Erholung. Die Begründung für die beiden pharmakologischen Ansätze beruht auf identifizierten pathogenetischen Faktoren, die eine wichtige Rolle in der Entwicklung des Makulaödems aufgrund retinaler Gefäßverschlüsse spielen, wie die Expression von VEGF und eine Kaskade von entzündlichen Prozessen. (41-46)

Zu den systemisch prädisponierenden Risikofaktoren für RVV zählen Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörungen und erhöhte Plasmaspiegel von Homocystein. (47, 48)

Insbesondere die Atherosklerose, eine chronische, niedriggradig entzündliche Erkrankung, wurde ausgiebig in Bezug auf RVV untersucht. (48)

Ein weiterer Mechanismus, der eine systemische Entzündungsreaktion bei RVV

darstellt, ist die Induktion der systemischen Hyperkoagulabilität. Viele inflammatorische Chemokine, z.B. Interleukin-1-beta, Interleukin-6 und Tumornekrosefaktor-Alpha, beeinflussen die Fibrinolyse. Insbesondere Homocystein war im Plasma bei Patienten mit chronisch entzündlichen Erkrankungen wie der Atherosklerose sowie bei Patienten mit Fehlern von Protein-Stoffwechsel (Homocysteinämie / Homocysteinurie) erhöht. Diese Patienten entwickeln oft tiefe Venenthrombosen, Herzinfarkt, Karotisatherosklerose und Schlaganfall.

Eine lokale Entzündungsreaktion spielt auch im Auge bei der Pathogenese der RVV eine Rolle. In-vivo-Untersuchungen von Glaskörperproben bei Patienten mit RVV haben ein erhöhtes Niveau von proinflammatorischen Mediatoren und Zytokinen gezeigt. Patienten mit RVV hatten erhöhte Werte von Interleukin-6, Interleukin-8 und Chemoattractant Protein-1, sowie insbesondere bei Vorliegen eines ZVV erhöhte Werte von VEGF. Von besonderer Bedeutung ist die Tatsache, dass VEGF als proinflammatorisches Zytokin klassifiziert wird, obwohl VEGF hauptsächlich für seine zentrale Rolle in der retinalen Angiogenese bekannt ist.

In klinischen Studien zeigten VEGF-Inhibitoren wie Ranibizumab eine positive Wirkung auf die visuelle Funktion und eine Reduktion der zentralen Netzhautdicke in Augen mit VAV und ZVV (25, 35, 40) und stellen damit eine gute Therapieoption dar. Betrachtet man hier allerdings die kurze Halbwertszeit von Ranibizumab (49) so sind zahlreiche Injektionen zur Erreichung und Erhaltung einer therapeutischen Wirkung erforderlich. Dies wurde auch bei der Behandlung bei Patienten mit feuchter Makuladegeneration beobachtet.

Bei den Kortikosteroiden kommen mehrere Faktoren zum Einsatz. So besitzen diese nicht nur eine entzündungshemmende Wirkung (z. B. Hemmung der Fibrinbildung, Einfluss auf die Leukozyten-Einwanderung, die Unterdrückung der Migration von Entzündungszellen), sondern interferieren auch mit der Synthese von VEGF und

anderen Zytokinen. (22, 45) Dadurch vermindern diese die Permeabilität der Gefäße und stabilisieren so die Blut-Retinaschranke (Stabilisierung der Tight Junctions). Das Kortisonpräparat Triamcinolon (Volon A oder Kenalog) ist nicht für die Anwendung am Auge vorgesehen und wird daher im Moment nur im Off-label-Verfahren injiziert. Meist werden 4 mg, seltener 8 oder 25 mg injiziert. Die exakte Dosierung stellt dabei ein Problem dar, da durch den Waschvorgang und durch Absorptionen der Wände der Kunststoffspritze ein Teil des Medikamentes verloren geht. Triamcinolon-Acetonid (TA) hat aufgrund seines geringen Löslichkeitsgleichgewichts von 25-30 µg/ml eine Depotwirkung über mehrere Monate. Entsprechend den Ergebnissen der prospektiven und randomisierten SCORE-Studie ist eine Therapie mit Triamcinolon beim ZVV, nicht aber beim VAV dem Spontanverlauf überlegen. (50, 51)

Dexamethason hat eine 5-fach höhere kortikoide Potenz als Triamcinolon mit einer deutlichen entzündungshemmenden Wirkung. Dem hohen Wirkspiegel nach intravitrealer Applikation von Dexamethason stand bisher die geringe biologische Halbwertszeit im Glaskörper von 5,5 h entgegen. (52) Mit Hilfe eines Slow-release-Applikationssystems kann dieser Nachteil nun umgangen werden. Dexamethason wird dabei an eine selbstauflösende Matrix aus poly-Milchsäure und poly-Glykolsäure gebunden. Die wirkstofftragende Matrix wird mit Hilfe eines 22-Gauge-Applikators über die Pars plana in den Glaskörper eingebracht. Im Laufe von bis zu 6 Monaten löst sich die Matrix auf und gibt während dieses Zeitraums den Wirkstoff in den Glaskörper ab (Ozurdex[®], Allergan, Inc., Irvine, CA). Eine Freisetzung von Dexamethason über einen längeren Zeitraum (Herstellerangaben: von bis zu 6 Monaten) bis zur vollständigen Auflösung der Trägermatrix ist dadurch möglich. Diese langsame Freisetzung des Wirkstoffs über eine Trägermatrix hat eine positive Wirkung auf die Sehschärfe und Netzhautdicke bei Patienten mit Makulaödem bei VAV und ZVV (25). In der Zulassungsstudie wurde eine erneute Injektion erst nach

Ablauf von 6 Monaten nach der ersten Implantation erlaubt, um ein eindeutiges Wirkungsprofil zu ermitteln. (25)

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Wirksamkeit und Sicherheit von Ozurdex® im Vergleich zu Ranibizumab in einem klinischen Umfeld (Augenklinik der LMU München) zu untersuchen. Eine wiederholte Therapie mit Injektionen erfolgte nach definierten Kriterien einschließlich der Berücksichtigung einer Verringerung der BKSS und einer Zunahme der Netzhautdicke. Ein weiterer anti-VEGF Wirkstoff (Eylea®, Fa. Bayer) zur Behandlung der RVV war zu Studienbeginn noch nicht zugelassen. Aktuell liegt eine Therapiezulassung nur zur Therapie von ZVV vor.

Vergleicht man die beiden Behandlungsstrategien ein Jahr nach Beginn der Behandlung, so konnte ein nicht signifikanter Unterschied bezüglich des Visusgewinn bei Patienten mit ZVV beobachtet werden: Eine Behandlung mit Ozurdex® scheint hier langfristig einen etwas günstigeren Effekt auf das Makulaödem zu haben.

Bei VAV-Patienten konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen nach 12 Monaten beobachtet werden, jedoch ein letztlich besseres Endresultat bei Patienten mit Lucentis®-Behandlung. Ein zu Beginn signifikanter Unterschied an BKSS konnte in dieser Gruppe nicht festgestellt werden.

Wichtig zu erwähnen ist, dass hier ein Pro-renata Schema zur Behandlung angewandt wurde, also nur dann eine Therapie indiziert wurde, wenn ein Rezidiv (Netzhautdickenzunahme von 100 µm oder ein Verlust von 5 Buchstaben) bei den 4-wöchentlichen Kontrollen auftrat.

Bei der Anti-VEGF-Therapie startet man in der Regel mit einer „Uploadphase“ von 3 Injektionen im Abstand von 4 Wochen, ähnlich der Behandlung der feuchten Makuladegeneration, und wendet anschließend das Pro-renata Schema an. Bei der

Pathogenese des Gefäßverschlusses spielen jedoch im Vergleich zur Makuladegeneration mehrere Faktoren eine Rolle (Ischämie, VEGF, Entzündungsmediatoren), weswegen wir jeweils nur mit einer anti-VEGF Injektion starteten, auch hinsichtlich des direkten Vergleichs der beiden Wirkstoffe und deren Behandlungsfrequenz.

Insgesamt ist festzuhalten, dass eine Behandlung mit einem VEGF-Inhibitor zu einem früheren Rezidiv eines Makulaödems führt als nach Behandlung mit Ozurdex®. Rezidive in der Ozurdex®-Gruppe traten nach einer Periode von 3,7 und 3,2 Monaten auf und waren in Einklang mit der bekannten Pharmakokinetik des Ozurdex®-Implantats und den Ergebnissen der GENEVA-Studie, die eine Abnahme der Wirkung nach etwa 3 bis 4 Monaten nach Implantation zeigten. (25) Interessanterweise war die Anzahl an Behandlungen bei Patienten, die eine Therapie mit Ozurdex® bekamen, gegenüber der Anti-VEGF-Gruppe geringer. Insgesamt fiel die Anzahl an erneuten Behandlungen bei VAV-Patienten gegenüber ZVV- Patienten niedriger aus, ungeachtet der Behandlungsform. Dies kann auch durch den günstigeren natürlichen Verlauf des Makulaödems bei VAV erklärt werden.

Patienten mit VAV scheinen hier somit bessere Kandidaten für eine Ozurdex®-Therapie zu sein, ungeachtet des Nebenwirkungsprofils von Dexamethason.

Blickt man nun auf das Nebenwirkungsspektrum, so konnte eine Erhöhung des intraokularen Drucks von >5 mmHg des Ausgangswertes bei etwa 40% der Patienten, die mit Ozurdex® behandelt wurden, beobachtet werden. Bis auf einen Fall konnte jedoch der Augeninnendruck bei allen betroffenen Patienten durch die Anwendung von topischen Antiglaukomatosa suffizient reguliert werden. In dem einen Fall musste eine Zyklphotokoagulation des Ziliarkörpers nach Implantation eines zweiten Steroid-Implantats durchgeführt werden. Interessanterweise

beobachteten wir keinen additiven Effekt auf den Augeninnendruck, obwohl man vermuten könnte, dass nachfolgende Implantationen nach 3 bis 4 Monaten das Risiko für eine Erhöhung des Augeninnendrucks erhöhen, da das teilweise abgebaute erste Implantat noch Dexamethason in den Glaskörperaum sezerniert, wenn auch mit deutlich reduziertem Wirkungsspiegel. In der GENEVA-Studie war kein solcher zusätzlicher Effekt zu erwarten, da Re-Injektionen nicht innerhalb von 6 Monaten zulässig waren.

Obwohl wir keinen Fall mit manifestem erhöhtem Augeninnendruck hatten, so zeigte unsere 12-Monatserfahrung mit Ozurdex[®], dass wir diese Behandlung nicht bei Patienten mit bekanntem manifestem Glaukom und/oder Steroidresponse empfehlen.

Ähnliche Überlegungen können theoretisch für die Bildung oder das Fortschreiten des Grauen Stars (Katarakt) in phaken Augen gemacht werden. In unserer Serie war zu beobachten, dass visusrelevante Linsentrübungen insbesondere nach der zweiten Ozurdex[®]-Injektion auftraten und eine Kataraktextraktion erforderlich machten.

Diese Beobachtung sollte bei der Wahl der Behandlungsoption für die einzelnen RVV-Patienten einbezogen werden. Aus unserer Sicht sollten junge phake Patienten mit einem VEGF-Hemmer behandelt werden, um eine klare Linse zu erhalten. Darüber hinaus kann eine Kombination von Ozurdex[®] mit einem Anti-VEGF-Arzneimittel oder ein Wechsel von einer Ozurdex[®]-Mono-Therapie zu einer Anti-VEGF-Strategie eine Option in ausgewählten Fällen sein, z. B. insbesondere bei ZVV-Patienten, bei denen im Vergleich zu Patienten mit VAV mehr Behandlungen erforderlich sind, um die Funktion (Sehschärfe) zu halten.

Eine längere Untersuchungszeit ist sicher notwendig, um zu prüfen, ob der Effekt der wiederholten Behandlungen, der in unserer Studie beobachtet wurde, gehalten

werden kann. Darüber hinaus ist insbesondere das Auftreten von Komplikationen, wie zum Beispiel eines sekundären Glaukoms und die fortschreitende Kataraktprogression in einem längeren Zeitraum, zu klären.

Wir glauben jedoch, dass die vorliegende Arbeit interessante und hilfreiche Informationen über die Verwendung von Ozurdex® und Lucentis® in der klinischen Real-Live-Anwendung zur Behandlung von retinalen Venenverschlüssen darlegt.

7 Zusammenfassung deutsch

Retinale venöse Gefäßverschlüsse (RVV) sind eine der Hauptursachen für einen Visusverlust in den westlichen Industriestaaten. Venenastverschlüsse (VAV) treten häufiger als Zentralvenenverschlüsse (ZVV) auf. Bei beiden Typen ist das Makulaödem der entscheidende Parameter für die funktionelle Einbuße. Zusätzliche Ischämien und Neovaskularisationen, gerade bei ZVV, führen am gesamten Auge zu teils schwerwiegenden Komplikationen, deren es, neben der Makulaödembehandlung, vorzubeugen gilt. Mittlerweile sind Lucentis® als Anti-VEGF-Inhibitor sowie Ozurdex® als Steroid-Implantat (Dexamethason) zur Behandlung des Makulaödems bei venösen Gefäßverschlüssen zugelassen und stellen in der Therapie von RVV neben der konventionellen Laserbehandlung eine wesentliche Hauptsäule dar.

Die vorliegende Arbeit untersucht den Vergleich der intravitrealen Therapie mit Dexamethason-Implantat (Ozurdex®, Gruppe 1) und Anti-VEGF-Injektion (Lucentis®, Gruppe 2) zur Behandlung des Makulaödems bei retinalen venösen Gefäßverschlüssen in einer retrospektiven, nicht randomisierten Fallserie. Gruppe 1 enthielt 60 Patienten (31 mit ZVV und 29 mit VAV) und Gruppe 2 inkludierte 52 Patienten (27 mit ZVV und 25 mit VAV). Im Falle eines Rezidivs wurden beide Gruppen jeweils weiter behandelt. Präoperativ und monatlich wurden die bestkorrigierte Sehschärfe (BKSS) und der intraokulare Druck (IOD) bestimmt, die zentrale Netzhautdicke mittels Spectralis-OCT erhoben, sowie eine Biomikroskopie und Fundusfotodokumentation durchgeführt. Primärer klinischer Endpunkt war die Visusentwicklung 12 Monate nach der ersten intravitrealen Therapie, sekundäre Endpunkte waren die zentrale Netzhautdicke und die Sicherheit der Therapie.

Nach 12 Monaten wurde in der Gruppe 1 bei den ZVV-Patienten ein Anstieg der

BKSS (\pm eine Standardabweichung) von 8,4 (\pm 1,9) Buchstaben, bei den VAV-Patienten ein Gewinn von 10,7 (\pm 3,8) Buchstaben beobachtet. In Gruppe 2 zeigten die ZVV-Patienten eine Zunahme der BKSS von 6,9 (\pm 1,9) Buchstaben nach 12 Monaten im Vergleich zu 12,5 (\pm 3,7) Buchstaben bei den VAV-Patienten. In beiden Gruppen konnte eine signifikante Reduktion der zentralen Netzhautdicke erreicht werden. Der IOD zeigte in knapp der Hälfte aller Fälle in Gruppe 1 einen Anstieg über 5 mmHg, konnte aber durch konservative antiglaukomatöse Therapie in den Fällen mit einem IOD über 21 mmHg (obere Normgrenze) in der Behandlungsphase gut reguliert werden. Allerdings zeigte sich bereits nach zweimaliger Ozurdex[®]-Injektion (Gruppe 1) in ca. 50% der Fälle eine Progression einer Linsentrübung. Eine Behandlung mit Ozurdex[®] führt bei den ZVV im Vergleich zu Lucentis[®] zu einem besseren Sehschärfenanstieg nach 12 Monaten, allerdings nicht signifikant. Bei den VAV ist der Sehschärfengewinn bei beiden Behandlungsformen ähnlich. Unabhängig von den Ergebnissen muss für Ozurdex[®] der Linsenstatus und das Alter des Patienten berücksichtigt werden.

8 Zusammenfassung englisch

Retinal vein occlusions are a major cause of visual loss in the western industrialized countries. Branch retinal vein occlusions (BRVO) are more common than central retinal vein occlusion (CRVO). In both types, the macular edema is the decisive parameter for functional loss. Additionally, ischemia and neovascularization, especially in CRVO, lead to some serious complications that applies not only to prevent the treatment of edema. Meanwhile, Lucentis[®], an anti-VEGF inhibitor, and Ozurdex[®], a steroid implant (dexamethasone), were approved for the treatment of macular edema in retinal vein occlusions and pose a significant main pillar alongside conventional laser treatment.

The present study investigated the treatment effect of dexamethasone implant (Ozurdex[®], group 1) and anti-VEGF injection (Lucentis[®], group 2) in course of macular edema due to retinal vein occlusion in a retrospective, nonrandomized case series. Group 1 comprised 60 patients (31 with CRVO and 29 with BRVO) and group 2 included 52 patients (27 with CRVO and 25 with BRVO). In the case of recurrence, both groups were further treated. Preoperative and monthly best corrected visual acuity (BCVA), central retinal thickness (Spectralis OCT), intraocular pressure, biomicroscopy status and a fundus photo documentation (Optomap) were evaluated. The primary clinical endpoint was the visual acuity after 12 months after the first intravitreal therapy, secondary endpoints included the central retinal thickness change and safety of the therapy.

After 12 months In group 1, an increase of BCVA (\pm standard deviation) of 8.4 (\pm 1.9) letters was observed in CRVO patients and a gain of 10.7 (\pm 3.8) letters in BRVO patients. In group 2, the CRVO patients showed an increase in BCVA of 6.9 (\pm 1.9) letters after twelve months compared to 12.5 (\pm 3.7) letters in BRVO patients. In both

groups a significant reduction in retinal thickness was achieved. The intraocular pressure showed nearly in half of the cases in group 1 an increase above 5 mmHg, but was well controlled by conservative antiglaucomatous therapy. We observed a progression of lens opacity in approximately 50 % of the cases in group 1.

The treatment with Ozurdex[®] compared to Lucentis[®] leads to a better visual acuity increase after 12 months in CRVO patients, which was not statistically significant. In the BRVO arm visual acuity gain is similar for both treatment groups. However, the lens status and age of the patient must be considered for a treatment with Ozurdex[®].

9 Literaturverzeichnis

1. Jousseaume A. Retinale Gefäßerkrankungen: Springer; 2012. 460 p.
2. Zhao J, Sastry SM, Sperduto RD, Chew EY, Remaley NA. Arteriovenous crossing patterns in branch retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Ophthalmology*. 1993;100(3):423-8.
3. Christoffersen NL, Larsen M. Pathophysiology and hemodynamics of branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 1999;106(11):2054-62.
4. Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, Lim L, Wang JJ, Mitchell P, et al. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology*. 2010;117(2):313-9 e1.
5. Hayreh SS, Rojas P, Podhajsky P, Montague P, Woolson RF. Ocular neovascularization with retinal vascular occlusion-III. Incidence of ocular neovascularization with retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 1983;90(5):488-506.
6. Green WR, Chan CC, Hutchins GM, Terry JM. Central retinal vein occlusion: a prospective histopathologic study of 29 eyes in 28 cases. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1981;79:371-422.
7. Frangieh GT, Green WR, Barraquer-Somers E, Finkelstein D. Histopathologic study of nine branch retinal vein occlusions. *Arch Ophthalmol*. 1982;100(7):1132-40.
8. Duker JS, Brown GC. Anterior location of the crossing artery in branch retinal vein obstruction. *Arch Ophthalmol*. 1989;107(7):998-1000.
9. Williamson TH. Central retinal vein occlusion: what's the story? *Br J Ophthalmol*. 1997;81(8):698-704.

10. Haymore JG, Mejico LJ. Retinal vascular occlusion syndromes. *Int Ophthalmol Clin.* 2009;49(3):63-79.
11. Risk factors for central retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Arch Ophthalmol.* 1996;114(5):545-54.
12. Risk factors for branch retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-control Study Group. *Am J Ophthalmol.* 1993;116(3):286-96.
13. Yau JW, Lee P, Wong TY, Best J, Jenkins A. Retinal vein occlusion: an approach to diagnosis, systemic risk factors and management. *Internal medicine journal.* 2008;38(12):904-10.
14. Di Capua M, Coppola A, Albisinni R, Tufano A, Guida A, Di Minno MN, et al. Cardiovascular risk factors and outcome in patients with retinal vein occlusion. *Journal of thrombosis and thrombolysis.* 2010;30(1):16-22.
15. Dodson PM, Kritzinger EE, Clough CG. Diabetes mellitus and retinal vein occlusion in patients of Asian, west Indian and white European origin. *Eye (Lond).* 1992;6 (Pt 1):66-8.
16. Dodson PM, Kritzinger EE. Underlying medical conditions in young patients and ethnic differences in retinal vein occlusion. *Transactions of the ophthalmological societies of the United Kingdom.* 1985;104 (Pt 2):114-9.
17. Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group. *Arch Ophthalmol.* 1997;115(4):486-91.
18. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. The Branch Vein Occlusion Study Group. *Am J Ophthalmol.* 1984;98(3):271-82.
19. Rehak J, Rehak M. Branch retinal vein occlusion: pathogenesis, visual prognosis, and treatment modalities. *Curr Eye Res.* 2008;33(2):111-31.

20. Shahsuvaryan ML, Melkonyan AK. Central retinal vein occlusion risk profile: a case-control study. *Eur J Ophthalmol*. 2003;13(5):445-52.
21. Campochiaro PA, Hafiz G, Shah SM, Nguyen QD, Ying H, Do DV, et al. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: implication of VEGF as a critical stimulator. *Mol Ther*. 2008;16(4):791-9.
22. Antonetti DA, Barber AJ, Khin S, Lieth E, Tarbell JM, Gardner TW. Vascular permeability in experimental diabetes is associated with reduced endothelial occludin content: vascular endothelial growth factor decreases occludin in retinal endothelial cells. Penn State Retina Research Group. *Diabetes*. 1998;47(12):1953-9.
23. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, Li Z, Gray S, Saroj N, et al. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1124-33 e1.
24. Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, Gray S, Saroj N, Rundle AC, et al. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1102-12 e1.
25. Haller JA, Bandello F, Belfort R, Jr., Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, et al. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1134-46 e3.
26. Boyer D, Heier J, Brown DM, Clark WL, Vitti R, Berliner AJ, et al. Vascular endothelial growth factor Trap-Eye for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: six-month results of the phase 3 COPERNICUS study. *Ophthalmology*. 2012;119(5):1024-32.

27. Murakami T, Takagi H, Ohashi H, Kita M, Nishiwaki H, Miyamoto K, et al. Role of posterior vitreous detachment induced by intravitreal tissue plasminogen activator in macular edema with central retinal vein occlusion. *Retina*. 2007;27(8):1031-7.
28. Hansen LL, Wiek J, Schade M, Muller-Stolzenburg N, Wiederholt M. Effect and compatibility of isovolaemic haemodilution in the treatment of ischaemic and non-ischaemic central retinal vein occlusion. *Ophthalmologica*. 1989;199(2-3):90-9.
29. Glacet-Bernard A, Zourdani A, Milhoub M, Maraqua N, Coscas G, Soubrane G. Effect of isovolemic hemodilution in central retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2001;239(12):909-14.
30. Wolf S, Arend O, Bertram B, Remky A, Schulte K, Wald KJ, et al. Hemodilution therapy in central retinal vein occlusion. One-year results of a prospective randomized study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1994;232(1):33-9.
31. Hattenbach LO, Friedrich Arndt C, Lerche R, Scharrer I, Baatz H, Margaron F, et al. Retinal vein occlusion and low-dose fibrinolytic therapy (R.O.L.F.): a prospective, randomized, controlled multicenter study of low-dose recombinant tissue plasminogen activator versus hemodilution in retinal vein occlusion. *Retina*. 2009;29(7):932-40.
32. Donati G, Mavranakas N, Pournaras CJ. [Isovolumic hemodilution in the management of the acute phase of central retinal vein occlusion: a pilot study]. *J Fr Ophtalmol*. 2009;32(10):750-6.
33. Douat J, Ancele E, Cournot M, Pagot-Mathis V, Mathis A, Quintyn JC. [Treatment of central retinal vein occlusion by isovolemic hemodilution]. *J Fr Ophtalmol*. 2007;30(10):1007-12.
34. A randomized clinical trial of early panretinal photocoagulation for ischemic central vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group N report. *Ophthalmology*. 1995;102(10):1434-44.

35. Campochiaro PA, Brown DM, Awh CC, Lee SY, Gray S, Saroj N, et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: twelve-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology*. 2011;118(10):2041-9.
36. Haller JA, Bandello F, Belfort R, Jr., Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, et al. Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Macular Edema Related to Branch or Central Retinal Vein Occlusion Twelve-Month Study Results. *Ophthalmology*. 2011.
37. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. The Branch Vein Occlusion Study Group. *Am J Ophthalmol*. 1984;98(3):271-82.
38. Koizumi H, Ferrara DC, Brue C, Spaide RF. Central retinal vein occlusion case-control study. *Am J Ophthalmol*. 2007;144(6):858-63.
39. Siik S, Chylack LT, Jr., Friend J, Wolfe J, Teikari J, Nieminen H, et al. Lens autofluorescence and light scatter in relation to the lens opacities classification system, LOCS III. *Acta ophthalmologica Scandinavica*. 1999;77(5):509-14.
40. Brown DM, Campochiaro PA, Bhisitkul RB, Ho AC, Gray S, Saroj N, et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology*. 2011;118(8):1594-602.
41. Okunuki Y, Usui Y, Katai N, Kezuka T, Takeuchi M, Goto H, et al. Relation of intraocular concentrations of inflammatory factors and improvement of macular edema after vitrectomy in branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2011;151(4):610-6 e1.
42. Noma H, Funatsu H, Mimura T, Shimada K. Increase of aqueous inflammatory factors in macular edema with branch retinal vein occlusion: a case control study. *J Inflamm (Lond)*. 2010;7:44.

43. Ki IY, Arimura N, Noda Y, Yamakiri K, Doi N, Hashiguchi T, et al. Stromal-derived factor-1 and inflammatory cytokines in retinal vein occlusion. *Curr Eye Res.* 2007;32(12):1065-72.
44. Antonetti DA, Wolpert EB, DeMaio L, Harhaj NS, Scaduto RC, Jr. Hydrocortisone decreases retinal endothelial cell water and solute flux coincident with increased content and decreased phosphorylation of occludin. *J Neurochem.* 2002;80(4):667-77.
45. Nauck M, Karakiulakis G, Perruchoud AP, Papakonstantinou E, Roth M. Corticosteroids inhibit the expression of the vascular endothelial growth factor gene in human vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol.* 1998;341(2-3):309-15.
46. Adamis AP, Miller JW, Bernal MT, D'Amico DJ, Folkman J, Yeo TK, et al. Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 1994;118(4):445-50.
47. McGimpsey SJ, Woodside JV, Cardwell C, Cahill M, Chakravarthy U. Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism, and risk of retinal vein occlusion: a meta-analysis. *Ophthalmology.* 2009;116(9):1778-87 e1.
48. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340(2):115-26.
49. Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, Pulido JS, Ezzat MK, Singh RJ. Pharmacokinetics of intravitreal ranibizumab (Lucentis). *Ophthalmology.* 2007;114(12):2179-82.
50. Ip MS, Scott IU, VanVeldhuisen PC, Oden NL, Blodi BA, Fisher M, et al. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with observation to treat vision loss associated with macular edema secondary to central retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 5. *Arch Ophthalmol.* 2009;127(9):1101-14.

51. Scott IU, Ip MS, VanVeldhuisen PC, Oden NL, Blodi BA, Fisher M, et al. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with standard care to treat vision loss associated with macular Edema secondary to branch retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 6. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(9):1115-28.
52. Nabih M, Peyman GA, Tawakol ME, Naguib K. Toxicity of high-dose intravitreal dexamethasone. *Int Ophthalmol*. 1991;15(4):233-5.

10 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern für Ihre über die Jahre liebevolle und immer geduldige Unterstützung und der Ermöglichung meines Studiums.

Ganz besonders möchte ich Herrn PD Dr. Oliver Schwenn für die exzellente Ausbildung an der Augenlinik des Bürgerhospitals Frankfurt am Main danken.

Meinem akademischen Lehrer Herrn Prof. Dr. med. Christos Haritoglou von der Augenlinik der Ludwig-Maximilians-Universität danke ich für die Ermöglichung meiner Doktorarbeit an der Universitätsaugenklinik München und für seine lehrreichen Anregungen.

Nicht zuletzt gilt auch mein Dank Herrn Dr. Wolfgang Mayer für seine konstruktiven Ratschläge und der wichtigen Unterstützung bei dieser Arbeit.

11 Eidesstattliche Versicherung

Eidesstattliche Versicherung

HADJIGOLI, AILIN

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Vergleich von intravitrealem Dexamethason-Implantat
mit intravitrealem Ranibizumab zur Behandlung des
Makulaödems bei retinalen Gefäßverschlüssen

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und
alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als
solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle
einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in
ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades
eingereicht wurde.

Frankfurt/M, 17.02.14

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand